

**2*H*-1,4-Benzoxazin- und 2*H*-1,4-Benzothiazin-Derivate:
Synthese, Eigenschaften und Anwendung zu neuartigen
Haarfärbemitteln**

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr.rer.nat.)

genehmigte
Dissertation

von Roxana Gabriela Barbieru
aus Iasi

1. Referent: Prof. Dr. Henning Hopf

2. Referent: Prof. Dr. Horst Hartmann

eingereicht am: 15. April 2004

mündliche Prüfung (Disputation) am: 25. Juni 2004

Druckjahr: 2004

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Patente:

- 1) R. Barbieru, W. Grahn[†], K. Matsunaga, D. Pratt
Hair dye composition
EP 1362577, **2003** (Anmelder: Kao Corporation)

- 2) R. Barbieru, W. Grahn[†], K. Matsunaga, D. Pratt
Hair dye composition
EP 1362578, **2003** (Anmelder: Kao Corporation)

Publikation:

R. Barbieru, H. Hartmann, W. Grahn[†], D. Pratt, P. G. Jones, *Heterocycles* **2004**, 63(2), 249–258:
On the Synthesis and Characterization of 3-Arylamino-7-nitro-2H-1,4-benzoxazines.

Tagungsbeitrag:

R. G. Barbieru, W. Grahn[†], H. Hartmann, 2nd Transmediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry, TRAMECH 2002, Bari (Italy), 20.–24.05.2002 (Poster 63): *Syntheses of New Benzoxazines and Benzothiazines - Precursors for New Hair Dyes.*

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2000 bis März 2003 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig angefertigt.

Meinem verstorbenen Mentor Herrn Prof. Dr. W. Grahn danke ich für die Vergabe des Themas sowie die stete Förderung und Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. H. Hopf danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Weiterführung der Betreuung dieser Arbeit sowie die Übernahme des Erstgutachtens.

Herrn Prof. Dr. H. Hartmann danke ich für die vielen, anregenden fachlichen Diskussionen sowie die Übernahme des Korreferats.

Herrn Dr. H. Theis, Herrn Dr. H. Möhring und ganz besonders Herrn Dr. D. Pratt von der Fa. KPSS GmbH danke ich für die Finanzierung dieser Arbeit, die sehr gute Kooperation sowie die vielfache Rücksicht während der Zusammenschrift dieser Arbeit.

Neben meinen bereits erwähnten Mentoren und Kooperationspartnern möchte ich mich an dieser Stelle bei den folgenden Personen bedanken:

Frau D. Döring, Herrn Dr. H. M. Schiebel und Herrn Dr. U. Papke für die Aufnahme der Massenspektren und insbes. Herrn Dr. T. Beuerle für die rasche Durchführung der GC/MS-Analysen und die stete Diskussionsbereitschaft,

Frau Dipl.-Chem. K. Böröczky für die Durchführung spezieller GC/MS-Analysen,

Frau. K. Kadhim für die Aufnahme der zahlreichenden IR-Spektren und UV/Vis-Spektren,

Frau P. Holba-Schulz für die Aufnahme der vielen zweidimensionalen NMR-Spektren,

Frau Dr. K. Ibrom für ihre Hilfsbereitschaft zu NMR-Sondermessungen,

Herrn Prof. Dr. P. G. Jones und Herrn Dipl.-Chem. C. G. Hrib für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen sowie von Sondermessungen,

den Herren R. Gruß, T. Kaschner, M. Kruse und B. Vopel für die einwandfreie Versorgung mit Chemikalien, Laborgeräten und Verbrauchsgütern,

Frau Dipl.-Chem. R.-D. Judele für das Engagement während ihres Praktikums,

meinen Arbeitskollegen Dr. M. Dümeland, Dr. M. Kröner, Dr. U. Lawrentz, Dipl.-Chem. P. Makedonski sowie meinen Institutskollegen, insbes. Herrn Dipl.-Chem. S. Yildizhan und Herrn Dipl.-Chem. H. Hinrichs, für ihre stete Hilfsbereitschaft, sehr interessante Diskussionen sowie das nette Arbeitsklima,

Herrn Dr. A. Kelch für die kritische Durchsicht dieser Arbeit und seine Freundschaft,

und nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und allen meinen Freunden und Bekannten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, auch über die Grenzen der TU Braunschweig hinaus. Ein aufrichtiger Dank geht an Frau H. Grahn-Hoek für die großartige Unterstützung, die zahlreichen Ratschläge sowie die sehr schönen Gespräche.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Aufbau des menschlichen Haares	3
1.2 Die natürlichen Haarpigmente und Haarfarbe	4
1.3 Haarfärbemittel	7
2. Problemstellung und Lösungsansatz	18
2.1 Das Konzept der trichochromartigen Pigmente	18
2.2 Das Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer	23
2.3 Das <i>p</i> -Phenylendiamin-Konzept (das <i>p</i> -PD-Konzept)	28
3. Synthetischer Teil	30
3.1. 4-Substituierte 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline der allgemeinen Struktur I (93–101)	30
3.1.1 Synthesen von 93–101	30
3.1.2 Ausgewählte Eigenschaften von 93–101	43
3.1.2.1 NMR-spektroskopische Betrachtungen von 93–101	43
3.1.2.2 Massenspektren von 93–101	46
3.2 4- und 5-Substituierte 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline der allgemeinen Struktur IV (125–132)	47
3.2.1 Synthesen von 125–132	47
3.2.2 Ausgewählte Eigenschaften von 125–132	55
3.2.2.1 NMR-spektroskopische Betrachtungen von 125–132	55
3.2.2.2 Massenspektren von 125–132	57
3.3 Synthesen und ausgewählte Eigenschaften von 2 <i>H</i> -1,4-Benoxazinen und ihren 3,4-Dihydro-Derivaten der allgemeinen Strukturen VI–XII , X = O	58
3.3.1 6- und 7-Substituierte 2 <i>H</i> -1,4-Benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one der allgemeinen Struktur VI , X = O (147–154)	58
3.3.1.1 Synthesen von 147–154	58
3.3.1.2 Ausgewählte Eigenschaften von 147–154	64
3.3.1.2.1 ¹ H und ¹³ C NMR-Spektren von 147–154	65
3.3.1.2.2 IR-Spektren von 147–154	68
3.3.1.2.3 Lichtabsorptionsverhalten von 147–154	68

3.3.1.2.4	Massenspektren von 147–154	69
3.3.2	6- und 7-Substituierte 2 <i>H</i> -1,4-Benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-thione der allgemeinen Struktur VII , X = O (157–162).....	71
3.3.2.1	Synthesen von 157–162	71
3.3.2.2	Ausgewählte Eigenschaften von 157–162	76
3.3.2.2.1	¹ H und ¹³ C NMR-Spektren von 157–162	77
3.3.2.2.2	IR-und Massenspektren von 157–162	79
3.3.2.2.3	UV/Vis-Absorptionsspektren von 157–162	80
3.3.3	3-Methylthio-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine der Struktur VIII (165–167), 3-Amino-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-Derivate der Struktur IX bzw. IX' (168–170) und 3-Amino-2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -1,4-benzoxazinium-Derivate der Struktur X (172a,b und 176); X = O	82
3.3.3.1	Synthesen der 3-Methylthio-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine 165–167	82
3.3.3.2	Synthesen der tautomeren 3-Amino-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine 168–170 und der 3-Amino-2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -1,4-benzoxazinium-Derivate 172a,b und 176	85
3.3.3.3	Ausgewählte Eigenschaften von 165–170 , 172a,b und 176	90
3.3.3.3.1	3-Methylthio-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine 165–167 - spektroskopische Betrachtungen.....	90
3.3.3.3.2	Amidine 168–170 , 172a,b und 176 – Imin-Enamin-Tautomerie.....	92
3.3.3.3.3	Weitere NMR-und UV/Vis-spektroskopische Betrachtungen der Amidine 168–170 , 172a,b und 176	97
3.3.3.3.4	Massenspektrometrisches Verhalten der Amidine 168–170 , 172a,b und 176	98
3.3.4	3-Arylamino-7-nitro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XI , R = NO ₂ (177–182).....	100
3.3.4.1	Synthesen von 177–182	100
3.3.4.2	Ausgewählte Eigenschaften von 177–182	105
3.3.4.2.1	Imin-Enamin-Tautomerie.....	105
3.3.4.2.2	Weitere NMR-spektroskopische Betrachtungen und massenspektrometrisches Verhalten von 177–182	110
3.3.4.2.3	Das Lichtabsorptionsverhalten von 177–182	111
3.3.5	7-Amino-3-arylamino-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XI , R = NH ₂ (184–186).....	117
3.3.5.1	Synthesen von 184–186	117
3.3.5.2	Ausgewählte Eigenschaften von 184–186	120

3.3.5.2.1	Imin-Enamin-Tautomerie.....	120
3.3.6	7-Substituierte 3-Aryl-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XII (191 , 192 , 196 , 206–209).....	122
3.3.6.1	Synthesen von 7-Nitro-3-phenyl-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin (191) und 3-(4-Methoxyphenyl)-7-nitro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin (192)	122
3.3.6.2	Synthesen der Derivate 196 , 206 , 207	125
3.3.6.3	Synthesen von 7-Amino-3-phenyl-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin (208) und 7-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin (209).....	130
3.3.6.4	Zusammenfassung ausgewählter Daten von 191 , 192 , 196 , 206–209	132
3.3.6.5	Ausgewählte Eigenschaften von 191 , 192 , 196 , 206–209	132
3.3.6.5.1	¹ H, ¹³ C NMR- und IR-Spektren von 191 , 192 , 196 , 206–209	133
3.3.6.5.2	Massenspektren von 191 , 192 , 196 , 206–209	135
3.3.6.5.3	Röntgenstrukturanalytische Betrachtungen.....	136
3.3.6.5.4	Lichtabsorptionsverhalten von 191 , 192 , 196 , 206–209	137
3.4	Synthesen und ausgewählte Eigenschaften von 2 <i>H</i> -1,4-Benzothiazinen und ihren 3,4-Dihydro-Derivaten der allgemeinen Strukturen VI–X , X = S.....	140
3.4.1	6- und 7-Substituierte 2 <i>H</i> -1,4-Benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-one der allgemeinen Struktur VI , X = S (215 , 219 , 221).....	140
3.4.1.1	Synthesen von 7-Nitro-1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-on (215) und 6-Nitro-1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-on (219).....	140
3.4.1.2	Synthese von 7-Amino-1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-on (221).....	143
3.4.1.3	Ausgewählte Eigenschaften von 215 , 219 und 221	145
3.4.1.3.1	¹ H und ¹³ C NMR-Befunde von 215 , 219 und 221	145
3.4.1.3.2	IR- und UV-Absorptionsspektren von 215 , 219 und 221	147
3.4.1.3.3	Massenspektren von 215 , 219 und 221	148
3.4.2	7-Substituierte 2 <i>H</i> -1,4-Benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-thione der allgemeinen Struktur VII , X = S (222 und 223).....	149
3.4.2.1	Synthesen von 7-Nitro-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-thion (222) und 7-Amino-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-thion (223).....	149
3.4.2.2	Ausgewählte Eigenschaften von 222 und 223	151
3.4.2.2.1	¹ H und ¹³ C NMR-Spektren von 222 und 223	152
3.4.2.2.2	Weitere spektroskopische Befunde und massenspektrometrisches Verhalten von 222 und 223	154
3.4.3	3-Methylthio-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazine der allgemeinen Struktur VIII (229), 3-Amino-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-Derivate der allgemeinen Struktur IX' (230)	

bzw. X (232 und 233) ; X = S.....	156
3.4.3.1 Synthese von 3-(Methylthio)-7-nitro-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin (229).....	156
3.4.3.2 Synthesen der 3-Amino-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-Derivate 230, 232 und 233	156
3.4.3.3 Ausgewählte Eigenschaften von 229, 230, 232 und 233	159
3.4.3.3.1 Imin-Enamin-Tautomerie bei Amidinen 230, 232 und 233	159
3.4.3.3.2 Weitere NMR-spektroskopische Befunde von 229, 230, 232 und 233	161
3.4.3.3.3 Lichtabsorptionsverhalten von 229, 230, 232 und 233	163
3.4.3.3.4 Massenspektrometrisches Verhalten von 230, 232 und 233	164
4. Färbereigenschaften der synthetisierten Verbindungen der allgemeinen	
Strukturen I, IV, VI–XII; X = O, S	165
4.1 Das Konzept der trichochromarigen Pigmente	165
4.1.1 Schwefelhaltige Pigmente.....	166
4.1.1.1 Diskussion der Färbeergebnisse.....	166
4.1.1.2 Strukturbezogene Betrachtungen der Chromophore.....	173
4.1.2 Sauerstoff-Analoge Pigmente.....	176
4.2 Das Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer.....	179
4.2.1 Verhalten der Vorläufer als Direktzieher.....	179
4.2.1.1 Nitrosubstituierte 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate der allg.	
Strukturen VI–X	179
4.2.1.2 Nitrosubstituierte 1,4-Benzoxazin-Derivate der allg. Strukturen XI–XII	183
4.2.2 Verhalten der Vorläufer als "Entwickler".....	185
4.2.2.1 1,4-Benzoxazin-Derivate VI–XII als Entwicklerkomponenten.....	187
4.2.2.2 1,4-Benzothiazin-Derivate VI–VIII und X als Entwicklerkomponenten.....	189
4.2.2.3 Strukturbezogene Betrachtungen der Chromophore.....	190
4.3 Das <i>p</i> -Phenylendiamin-Konzept (das <i>p</i> -PD-Konzept).....	196
4.3.1 Diskussion der Färbeergebnisse.....	197
4.3.2 Strukturbezogene Betrachtungen der Chromophore.....	200
5. Zusammenfassung	203
6. Experimenteller Teil	208
6.1 Allgemeine Angaben.....	208
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	210
6.3 4-Substituierte 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline der allgemeinen Struktur I	
(93–101).....	214

6.4	4- und 5-Substituierte 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline der allgemeinen Struktur IV (125–132).....	233
6.5	6- und 7-Substituierte 2 <i>H</i> -1,4-Benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one der allgemeinen Struktur VI , X = O (147–154).....	248
6.6	6- und 7-Substituierte 2 <i>H</i> -1,4-Benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-thione der allgemeinen Struktur VII , X = O (157–162).....	260
6.7	7-Substituierte 3-Methylthio-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur VIII , X = O (165–167).....	266
6.8	6- und 7-Substituierte 3-Amino-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-Derivate der Struktur IX bzw. IX' (168–170) und 3-Amino-2 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -1,4-benzoxazinium-Derivate der Struktur X (172a,b und 176); X = O.....	269
6.9	3-Arylamino-7-nitro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XI , R = NO ₂ (177–182).....	276
6.10	7-Amino-3-arylamino-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XI , R = NH ₂ (184–186).....	283
6.11	7-Substituierte 3-Aryl-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XII (191, 192, 196, 206–209); Synthese von 3-Hydroxy-7-nitro-3-(4-nitrophenyl)-phenomorpholin (193).....	286
6.12	6- und 7-Substituierte 2 <i>H</i> -1,4-Benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-one der allgemeinen Struktur VI , X = S (215, 219, 221).....	303
6.13	7-Substituierte 2 <i>H</i> -1,4-Benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-thione der allgemeinen Struktur VII , X = S (222 und 223).....	308
6.14	7-Substituierte 3-Methylthio-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazine der Struktur VIII (229), 3-Amino- 2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-Derivate der Struktur IX bzw IX' (230) und X (232 und 233); X = S.....	310
6.15	Versuche zur Strukturbestimmung der bei den Haarfärbetests gebildeten Chromophore.....	315
6.16	Beschreibung der Haarfärbeexperimente.....	319
7.	Anhang	322
7.1	Röntgenstrukturdaten.....	322
7.2	Abkürzungsverzeichnis	326
8.	Literaturverzeichnis	327

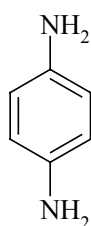
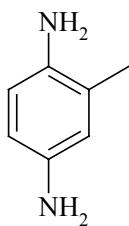
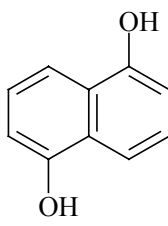
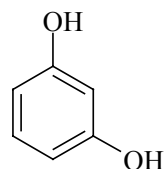
1 Einleitung

Haare sind ein Charakteristikum der Säugetiere. Evolutionsgeschichtlich betrachtet bildete die Körperbehaarung für den Urmenschen eine hervorragende Isolationsschicht, die darüber hinaus äußerst lebenswichtig war. Im Laufe der Evolution hat sich der Mensch den geänderten Umweltbedingungen angepasst und heutzutage besitzen die menschlichen Haare keine lebensnotwendigen Funktionen mehr. Sie haben aber weiterhin wichtige physiologische Funktionen. Im Fall der Kopfhare schützen sie mittels ihrer Pigmente die Kopfhaut vor zu starker Sonnenbestrahlung (die Haarpigmente verhindern eine photochemische Zerstörung des Keratins).^[1] Außerdem schützen sie den Kopf vor Hitze und Kälte als Teil des Wärmeregulationssystem des menschlichen Organismus und vor mechanischen Beanspruchungen. Ihre wichtigste Funktion dürfte aber darin bestehen, *die äußerliche Schönheit des Menschen hervorzuheben*.

Schon für unsere Vorfahren waren die Haare ein eindeutiges Identitätsmerkmal von Personen: Frisuren, Bärte oder Haarschmuck drückten die Rangordnung eines Individuums in der Gesellschaft aus. Außerdem versuchte man schon sehr früh, auf die Haarfarbe Einfluss zu nehmen und dadurch Verschönerung und mehr Ausstrahlung zu gewinnen. Geschichtliche Quellen deuten auf die Verwendung von Färbemitteln für Haut und Haar schon in der Zeit der Ägypter (ca. 1300 v. Chr.) hin, da in den aus dieser Zeit stammenden Pharaonengräbern Rückstände von Henna, Safran, Indigo und anderen färbenden Pasten gefunden wurden.^[2] Anscheinend nutzten die alten Ägypter Henna und Indigo, um rötliche und dunkle Töne zu erzielen. Später versuchten die Römerinnen, mit Extrakten aus Kamillenblüten ihr Haar aufzuhellen, um das schon damals sehr begehrte Blond zu erwerben.^[1]

Die synthetische organische Farbstoffchemie begann mit der Entdeckung im Jahr 1863, dass *p*-Phenylendiamin (**1**) unter oxidativen Bedingungen eine braun-schwarze Coloration liefert.^[3a] Weitere Forschungen führten gegen Ende des 19. Jahrhunderts zu der Erkenntnis, dass bestimmte synthetische aromatische Verbindungen, welche schon für die oxidative Färberei von Tierfasern verwendet wurden, auch für die menschliche Haarfärbung geeignet sind.^[4a] **1** und 2,5-Diaminotoluol (**2**) sind die ersten patentierten Oxidations-haarfarbstoffe (1883 von MONNET).^[3a] Zwischen 1888 und 1897 erweitern die Gebrüder ERDMANN durch ihre Patente erheblich die Palette oxidativer Haarfärbesysteme: Nennenswert ist die Einführung von variierten Kupplern wie z. B. 1,5-Dihydroxynaphthalin (**3**) und von H₂O₂ als Oxidationsmittel.^[5] Der Chemiker SCHUELLER, der Begründer der Fa. L'Oréal®, ist als

derjenige anerkannt, der 1907 die erste kommerzielle Marke eines oxidativ wirkenden Haarfärbeprodukts (L'Aur ale) auf den Markt gebracht hat. Zu Anfang des 20. Jahrhunderts bestand der noch kleine Haarf rbesektor fast ausschließlich aus natürlichen Haarfärbemitteln wie Henna, Schwermetallsalzen und mineralhaltigen Farbpulvern. Am Ende des 20. Jahrhunderts bestand der umfassend-gewordene Haarf rbesektor jedoch zu 85 % aus oxidativen Haarf rbeprodukten und nicht mehr als 1 % natürlichen Haarfärbemitteln.^[3a] Die Entwicklung neuer synthetischer Farbstoffsysteme hat demnach nach 1920 riesige Fortschritte gemacht.

**1****2****3****4**

Um ein Haarfarbstoffsystem zu bewerten, sind grundsätzlich zwei Aspekte eingehend zu untersuchen: Die "Performance" (Farbton, Farbbrillanz, Wasch- und Lichtechtheit) und die gesundheitliche Verträglichkeit. Im Fall der oxidativen Haarfärbemittel müssen sowohl die Vorstufen als auch die im Haar gebildeten Pigmente toxikologisch getestet werden. Bei den heutzutage verwendeten oxidativen Haarf rbeprodukten lassen sich die Pigmente oft schwierig toxikologisch bewerten, da die zu ihrer Bildung führenden Reaktionen meistens zu komplizierten Produktgemischen führen. Nachweis und Bewertung einzelner Verbindungen gestalten sich dadurch schwierig. Überdies sind selbst die o. a. Vorstufen toxikologisch nicht absolut unbedenklich.^[6] Da sie kleine Moleküle mit ausreichender Wasserlöslichkeit darstellen, besitzen sie ein gutes Penetrationsvermögen durch die Haut, was Interaktion mit dem menschlichen Körper möglich werden lässt. Allerdings haben Messungen ergeben, dass die durch die Haut absorbierte Inhaltsstoffmenge generell nicht 0.1 % der gesamten auf das Haar aufgetragenen F rbemittelmenge überschreitet. Diese Mengen sind um drei Größenordnungen geringer als die bei Tierversuchen verwendeten Dosen zum Nachweis der Karzinogenität.^[7a] Für **1** wurde eine gewisse Haut-Sensibilisation nachgewiesen^[7b], es gilt hiernach als Kontaktallergen.^[7c] Bei Versuchen mit menschlichen Blutzellen hat Resorcin (**4**) Chromosomenmutationen verursacht.^[8] Generell gelten die Inhaltsstoffe der gegenwärtigen oxidativen Haarf rbeprodukte als allergieverd chtige Stoffe und wurden deshalb in der letzten Zeit häufig kritisch beurteilt. Aus diesen Gründen ist es nicht übertrieben zu behaupten, dass

die Entwicklung neu(artig)er permanenter Haarfarbstoffsysteme, bei denen sich Wirksamkeit und Unschädlichkeit prinzipiell nicht mehr ausschließen, zur Notwendigkeit wird.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit semipermanenten und permanenten Haarfarbstoffsystemen. In diesem Rahmen wurden zahlreiche 2*H*-1,4-Benzoxazin- und 2*H*-1,4-Benzothiazin-Derivate synthetisiert und auf ihr Potential, entweder als neuartige Farbstoffentwickler für die oxidative Haarcolorierung oder als neuartige direktziehende Haarfarbstoffe, untersucht. Auch wurde angestrebt, aus synthetisierten Vorstufen (2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-anilin-Derivaten) sogenannte Phäomelanin-Vorläufer im Haar zu erzeugen, welche nachfolgend im Haarinnern lediglich mittels Luftsauerstoff unter Verzicht auf andere Oxidationsmittel zu trichochromartigen Chromophoren (naturähnlichen Haarpigmenten) dimerisieren. Ebenfalls wurde versucht, die gleiche Technologie auf 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-anilin-Derivate zu übertragen.

1.1 Aufbau des menschlichen Haares

Die "Performance" eines Haarfarbstoffsystems lässt sich weitgehend durch die Haarstruktur erklären und daher soll an dieser Stelle der Haaraufbau kurz dargestellt werden. Das menschliche Haar besteht aus dem aus dem Haut herausragenden Haarschaft, der aus verhorntem und abgestorbenem Gewebe besteht und aus der Haarwurzel, wo Zellteilungen und biologische Veränderungen stattfinden. Wichtig für die Kosmetik ist der Haarschaft, bei dem sich von innen nach außen drei Grundkomponenten unterscheiden lassen: Medulla, Cortex und Cuticula (Abb. 1).^[1, 2, 4b, 9a, 10, 11] Für den haarkosmetischen Bereich sind nur der Cortex und die Cuticula von Bedeutung.

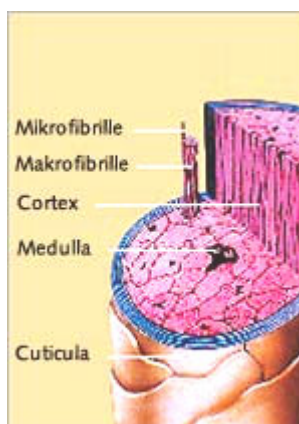


Abb. 1: Schematischer Aufbau des menschlichen Haares

Medulla (das Haarmark)

Die Medulla befindet sich in der Mitte des Haares, ist manchmal durchgehend, meist aber durchbrochen und nicht in jedem Haar vorhanden (fehlt insbes. bei dünnen Haaren). Dickes, meist dunkles europäisches oder asiatisches Haar besitzt immer eine Medulla.

Cortex (Faserschicht; Rindenschicht)^[4b, 7d, 10, 11]

Der Cortex liegt um die Medulla herum und baut sich aus etwa 100 µm langen verhornten spindelförmige Zellen auf, die parallel zur Haarachse angeordnet sind. Die Zellen greifen dreidimensional ineinander und sind durch Lipo-Proteine verkittet. In den Cortexzellen befinden sich jeweils mehrere hundert Makrofibrillen, welche ihrerseits aus Hunderten von Mikrofibrillen und Interfilamentproteinen (Matrix) aufgebaut sind. Die Matrix zeichnet sich durch ihren Inhalt an hochschwefelreichen Proteinen aus, so dass der Cortex aus ca. 60 % schwefelreichen (Matrix) und ca. 40 % schwefelarmen Proteinen (Fibrille) besteht. Unlöslichkeit und Reißfestigkeit beruhen weitgehend auf den zahlreichen Disulfidbrücken zwischen und in den Haarproteinen; ca. 80 % des Haares besteht aus Cortexzellen.

Cuticula (Schuppenschicht)^[4b, 9a, 10, 11, 12a]

Um die Faserschicht herum, stellt Cuticula einen dünnen aber harten Zellpanzer dar, welcher aus bis zu zehn übereinanderliegenden abgeplatteten Cuticulazellen besteht. Bereits in der Haarwurzel grenzen sich innerhalb jeder Cuticulazelle von außen nach innen mehrere intrazelluläre Proteinschichten voneinander ab: Die hydrophobe Epicuticula, die nur zu lediglich 25 % aus Proteinen aufgebaut ist; die harte und hochvernetzte aus schwefelreichen Proteinen aufgebaute Exocuticula und die enzymlösliche Endocuticula. An der Epicuticula liegt die cystinreichste Komponente der Exocuticula: Die "A-Schicht". Trotz ihres geringen Massenanteils am Haar von ca. 10 % erfüllt die Cuticula die wichtige Aufgabe das Haarinnere zusammenzuhalten. Aufgrund ihrer stark vernetzten Struktur verleiht sie dem Haar außergewöhnliche Härte und Widerstandskraft. Eine wichtige Rolle dabei spielt die "A-Schicht": Durch ihre Struktur schützt sie sogar gegen kurzwellige UV-Strahlen und bewirkt überdies mechanische Versteifung.

1.2 Die natürlichen Haarpigmente und Haarfarbe

Verantwortlich für die Haarpigmentierung sind die Melanine, Biopolymere hoher Molmasse, deren Strukturen nur partiell aufgeklärt sind. Ihre Produktion ist genetisch kontrolliert. Die Melanine bestimmen die Pigmentierung (die Färbung) auch in anderen biologischen

Systemen: Haut, Augeniris, Federn etc. und üben außerdem bemerkenswerte Funktionen aus: Als UV-Absorber fungieren sie als "Energiefalle" und erhöhen die optische Effizienz des Auges.^[13a] Da sie leicht Radikale bilden, können sie durch Sonnenstrahlung im Hautgewebe gebildete schädliche Radikale abfangen.

Im Haar findet die Biosynthese der Melanine in Melanosomen statt. Diese sind Organellen der Melanocyten, welche zusammen mit den Keratinocyten in der Haarmatrix positioniert sind. Die mehrstufige z. T. enzymatische Biosynthese baut auf der Aminosäure Tyrosin auf; die entstandenen Melaninpigmente werden auf der Proteinmatrix der Melanosomen gelagert. Daher liegen die Pigmente im Haar meist chemisch gebunden an Proteinen vor (Melanoproteine). Wenn die Melanogenese abgeschlossen ist, werden aus den Melanosomen Pigmentgranula, die dann kontinuierlich von Melanocyten über ihre Verästelungen zu den Keratinocyten transferiert werden. Die Keratinocyten speichern die Farbstoffe als kornförmige Partikel in ihrem Innern und nehmen dadurch die Pigmente auf ihrem Weg nach oben mit. Im Cortex, an der Peripherie, dicht unter der Schuppenschicht, ist der Gehalt an Melaninkörnchen am höchsten. Die Schuppenschicht selbst enthält bei Europäern meist keine Pigmente und ist daher durchsichtig. Entscheidend für die individuelle Haarfarbe ist nicht nur die chemische Zusammensetzung der Melanine und ihr Mischungsverhältnis, sondern auch die Anzahl und die Form der Melaningranula sowie ihre genaue Lage im Cortex.

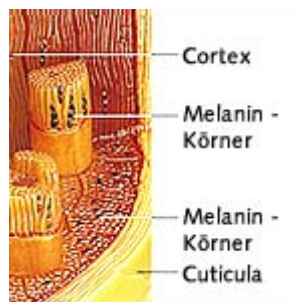


Abb. 2: Einlagerung der Melanin-Körner im Cortex zwischen den Makrofibrillen.

Nach PROTA^[13b] sind folgende Melanintypen zu differenzieren:

Eumelaninpigmente

- schwarz-braune Pigmente; je höher ihr Anteil, desto dunkler die Haarfarbe
- uneinheitliche quervernetzte und polyanionische Polymere aus 5,6-Dihydroxy-indol-Einheiten in unterschiedlichen Oxidationsniveaus
- Bindung von zwei- und dreiwertigen Metallionen und Polyaminen durch Coulomb-Kräfte^[10]

Phäomelaninpigmente

- gelbliche (blonde) und rot-braune alkalilösliche schwefelreiche Pigmente; je geringer ihr Anteil, desto "aschiger" wirkt die Haarfarbe
- hochmolekulare Kondensationsprodukte aus 2*H*-1,4-Benzothiazinylalaninen
- weisen anscheinend höhere Stabilität gegen (photo)-chemische Bleichung als die Eumelanine auf

Trichochrome^[13b, 14]

- begleiten in geringer Menge die Phäomelaninpigmente in auserwählten Typen karottenroter und rötlicher Haare
- einzige Haarpigmentgruppe mit definierten Strukturen: $\Delta^{2,2'}$ -Bis(2*H*-1,4-benzothiazin)-Derivate (**5–8**, s. Abb. 3)
- größte Verbreitung des gelb-orangefarbenen Trichochroms C (**6**) und des orange-roten Trichochroms F (**8**)

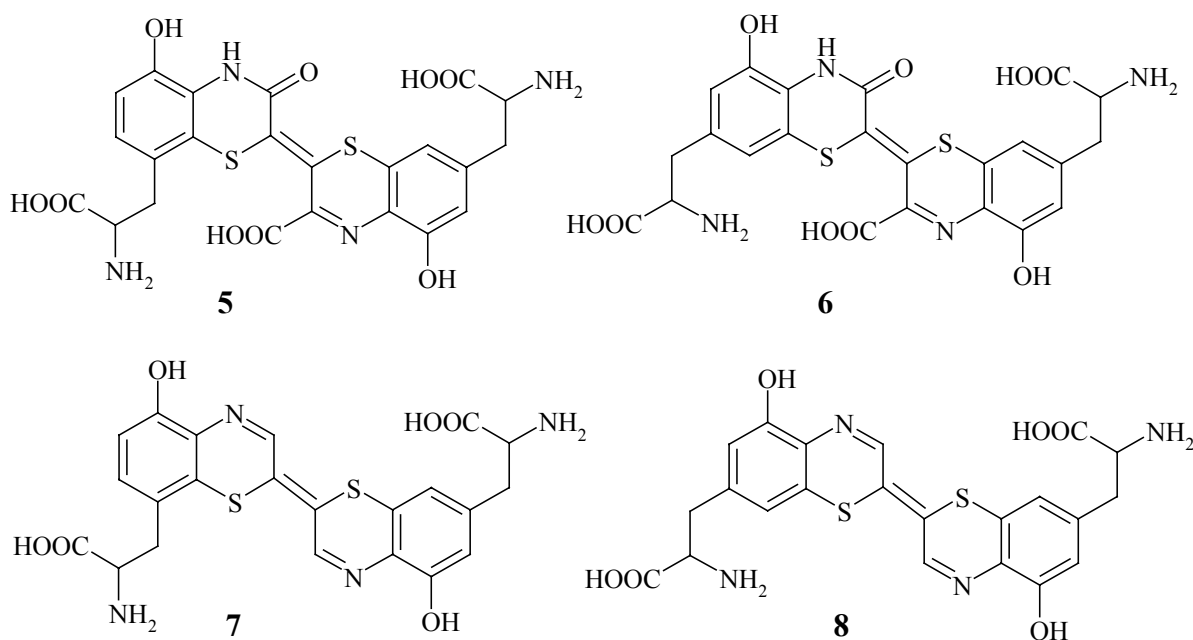


Abb. 3: Struktur der Trichochrome.

Oximelanine ("gebleichte Eumelanine")

- gelbe und rötliche nichtschwefelhaltige alkalilösliche Pigmente
- Entstehung aus Eumelaninen durch die peroxidative Spaltung der 5,6-Dihydroxyindol-Einheiten (Bestimmung des Farbtons vermutlich durch den Oxidationsgrad)

1.3 Haarfärbemittel

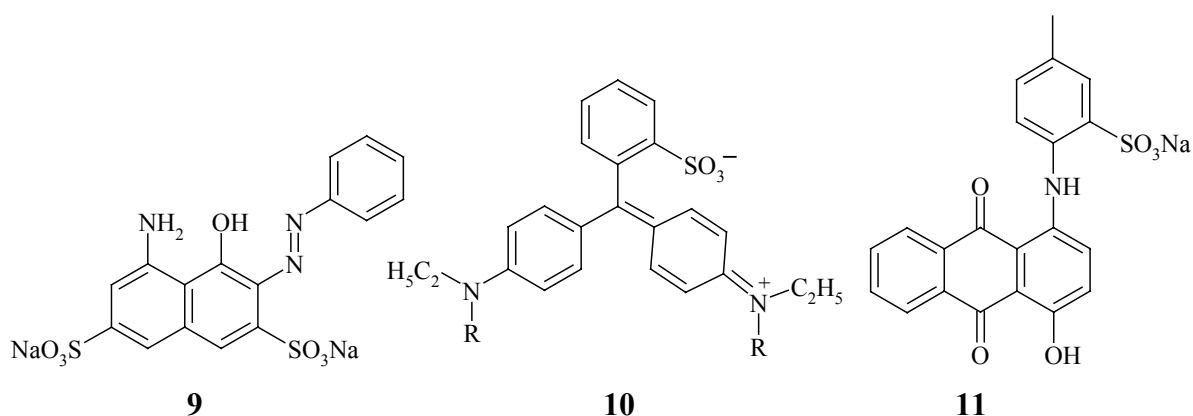
Bei der kaum noch überschaubaren Produktpalette aktueller Haarfärbemittel, grundsätzlich in drei Gruppen eingeteilt (temporäre-, semipermanente- und (demi)permanente Färbemittel), zeigen sich die Unterschiede zunächst im Wirkprinzip und darüber hinaus in der Rezeptur, dem erzielten Farbergebnis und der Haltbarkeit.

An dieser Stelle ist zu verdeutlichen, dass bei den temporären und semipermanenten Haarfärbungen die verwendeten Farbstoffe schon als *fertige Chromophore* vorliegen, die sich auf das feuchte Haar auf Basis ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften "aufziehen" lassen. Daher nennt man diese *Direktzieher*. Sie werden immer in Mischungen eingesetzt, so dass die Mischungsfarbe additiv aus den Farben der einzelnen Chromophore resultiert. Im Fall der (demi)permanenten Haarfärbesysteme bilden sich die Pigmente *erst im Haarinnern aus meist farblosen Vorstufen durch oxidative Kupplungsprozesse*.

Die o. a. Gruppen der Färbemittel werden einzeln in den weiteren Abschnitten kurz diskutiert.

1.3.1 Temporäre Färbemittel

Wenn man eine neue Haarfarbe über einen kurzen Zeitraum von wenigen Tagen "ausleihen" möchte, stehen temporäre Färbemittel zur Verfügung. Die für diese Produkte verwendeten meist anionischen Farbstoffe stammen überwiegend aus der Woll- und Textilfärbindustrie. Verschiedene lichtbeständige und gut wasserlösliche Azo- (wie **9**, rot), Triphenylmethan- (wie **10**, R = CH₂-C₆H₄SO₃Na, blau) Anthrachinon-Farbstoffe (wie **11**, violett) kommen zur Anwendung.^[9b, 12b, 7a]



Die hier gewünschte sehr geringe Haltbarkeit ist auf die große Molekülgestalt und auf die sehr schwache Affinität zum Haarkeratin der Farbstoffe zurückzuführen. Die Farbstoffe weisen ein

geringes Penetrationsvermögen auf und haften daher hauptsächlich an der Außenseite der Cuticula. *Das Haar wird an- und nicht durchgefärbt.*

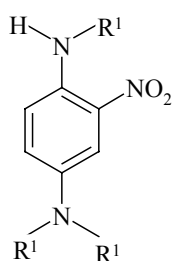
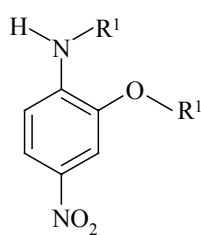
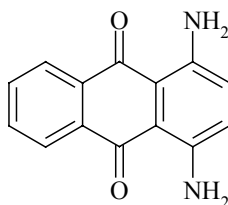
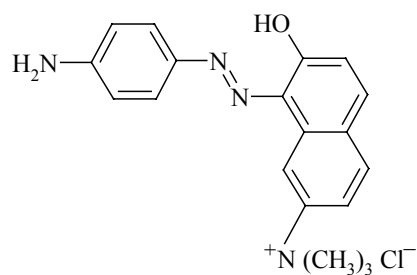
Alternative Wirkstoffe für temporäre Färbemittel stellen anorganische Pigmente dar: TiO_2 (weiß), Fe_2O_3 (rot-braun), Fe_3O_4 (braun-schwarz), $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \times n \text{H}_2\text{O}$ (blau), Cr_2O_3 (olivgrün), $\text{Mn}(\text{NH}_4)\text{P}_2\text{O}_7$ (violett), etc.^[3b]

1.3.2 Semipermanente Färbemittel (Tönungen)

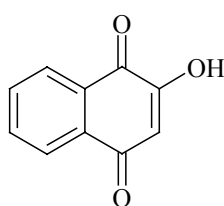
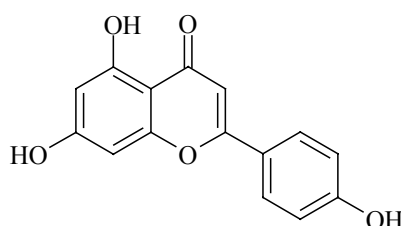
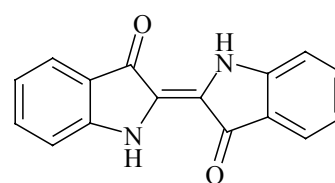
Zu diesen Haarfärbemitteln zählen alle Präparate auf Basis direktziehender Farbstoffe, die dem Haar stärker ausgeprägte und bis zu fünf oder sechs Haarwäschen überdauernde Nuancen verleihen. Die hier eingesetzten Farbstoffe zeichnen sich prinzipiell durch eine bemerkenswert hohe Affinität zum Haarkeratin (hohes Aufziehvermögen), sowie durch licht- und luftsauerstoffstabile Chromophor-Systeme aus. Typische Vertreter sind in erster Linie Nitroderivate wie *o*- und *p*-Nitroaniline, Nitrophenylendiamine (wie **12**, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, blau-violett) und Nitroaminophenylether (wie **13**, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, gelb).

Dispersionsfarbstoffe wie Amino- und Hydroxy-anthrachinonderivate (wie **14**, violett) und nichtionische Azo-Farbstoffe finden hier weniger Anwendung.^[4a, 9b, 12b] Auch sog. Arianor-Farbstoffe: Azoderivate mit quartären Ammonium-Gruppen (wie **15**, braun)^[3b] kommen ebenfalls zum Einsatz. Die nichtionischen Vertreter färben (intensitätsabhängig von der Größe und Gestalt der Moleküle) grundlegend durch direkte Diffusion an, die kationischen überwiegend auf Basis elektrostatischer Wechselwirkungen (zwischen den positivgeladenen Farbstoffen und negativgeladenen Molekülketten des Haarkeratins). In beiden Fällen treten in gewissermaßen auch Dipol-/VAN DER WAALS-Wechselwirkungen mit dem Haar auf.

Die Chromophore erzeugen eine ringförmige Anfärbung am Haar: Sie sind hauptsächlich an der Cuticula und weniger auch am äußeren Rand des Cortex zu erkennen.^[11] Da keine Aufhellung der Eigenpigmente stattfindet, wirken die Direktzieher addierend zu der vorliegenden natürlichen Haarfarbe.

**12****13****14****15**

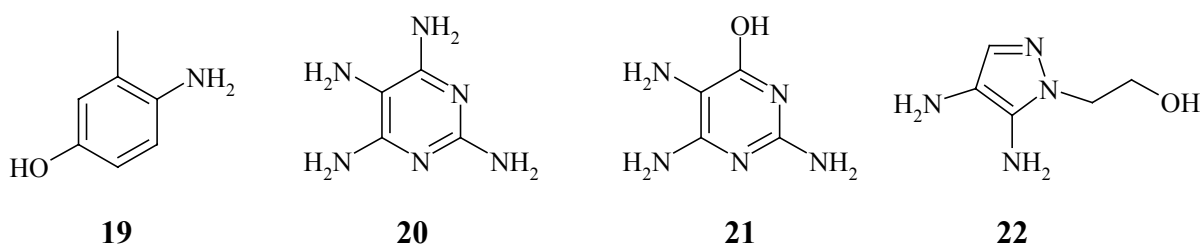
Unter dieser Farbstoffgruppe sind auch die natürlichen auf Pflanzenextrakten basierenden Haarfärbemittel einzuordnen, von denen heutzutage Henna die weitaus größte Verwendung findet (Wirkfarbstoff: 2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (**16**), das Lawson, orange), gefolgt von Kamille (Wirkfarbstoff: 4',5,7-Trihydroxyflavon (**17**), gelb). Manchmal wird das blau-grün gefärbte Indigo (**18**) in Kombination mit Henna zur Erzielung von dunkleren Farbtönen (kastanienbraun bis schwarz) verwendet.^[4a] Die Pflanzenfarben sind besonders schonend für die Haarstruktur, liefern jedoch nur ein kleineres Farbenspektrum. Die erzielte Farbnuance ist stark abhängig von der eigenen Haarfarbe, Haarstruktur und Einwirkungszeit und daher fällt das Färbeergebnis individuell aus und lässt sich nicht exakt voraussagen.

**16****17****18**

1.3.3 Permanente und demipermanente Färbemittel

Die Färbemittel mit permanenter Wirkung sind hoch waschbeständig und widerstehen sehr gut dem Licht und anderen Haarbeanspruchungen; ausschließlich bedingt durch den Haarwuchs müssen sie erneuert werden. Die oxidativen Haarfärbesysteme umfassen mehrere Wirkkomponenten: Entwickler, Kuppler und alkalisches Oxidationsmittel (meist $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}_2$), welche unmittelbar vor dem Auftragen gemischt werden.^[1, 9b] Die Entwickler und Kuppler stellen kleine, in Wasser/Alkohol-Mischungen lösliche Moleküle dar. Dadurch sind diese farblose Vorstufen mit einem Penetrationsvermögen bis in den Cortex hinein ausgestattet; sie reagieren überwiegend dort miteinander zu den eigentlichen Chromophoren. *Die Pigmente entstehen also fast komplett im Haarinnern.* Die Chemie ihrer Bildung bezieht von alkalischem H_2O_2 initiierte rasche Oxidationsreaktionen und Kupplungsvorgänge zwischen Entwicklern und Kupplern ein. Die vor allem im Cortex angelagerten zwei und mehrkernige Pigmente – Vertreter der Indo-Farbstoffe – sind zu groß, um bei einer Haarwäsche durch die Cuticula zu gelangen: Sie sind im Haar "eingeschlossen". Deshalb bezeichnet man diese Färbemittel als permanent.

Als Entwickler fungieren zu chinonartigen Strukturen leicht oxidierbare aromatische Verbindungen wie *o/p*-Phenylendiamine und *o/p*-Aminophenole (wie 3-Methyl-4-aminophenol (**19**)). Derivate, bei denen der Benzolring durch Pyridin, Pyrimidin (wie 2,4,5,6-Tetraamino-pyrimidin (**20**), TAP; 2,5,6-Triamino-4-pyrimidinol (**21**), TRAP), Pyrazol (4,5-Diamino-1-(2-hydroxyethyl)-pyrazol (**22**), das sogenannte P5) usw. ersetzt wurde, kommen ebenfalls zum Einsatz. Von **21** wurden vor allem unterschiedliche Entwickler-Kuppler-Kombinationen patentiert. **21** wird von der Fa. Goldwell in verschiedenen Konzentrationen in den Marken Colorance[®] Acid Color (demipermanente Färbung mit H₂O₂ in sauerem pH-Bereich; seit ca. 1993) und Topchic[®] (permanente Färbung; seit ca. 1996) kombiniert mit anderen Entwicklern verwendet. **20** und in jüngster Zeit **22** (1999/2000) wurden von der Fa. Wella eingeführt/patentiert. **22** stellt die letzte Innovation im Bereich der heterocyclischen Entwicklerverbindungen insbes. für den Bereich der Rottöne (Präparat: Koleston Perfect "Intensive Red"[®]) dar.^[1, 9b, 15]



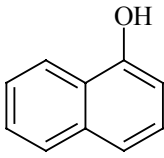
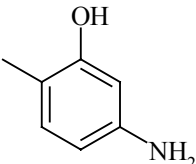
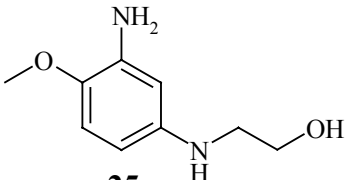
Die dominierende Stellung bei den oxidativen Haarfärbesystemen nehmen jedoch **1** und **2** ein, wobei aus toxikologischen Gründen (dem Haut-Sensibilisierungspotential von **1** und der Bildung der allergenen Bandrowski-Base bei der Oxidation von **1**) heutzutage **2** als Standardentwickler eingesetzt wird.^[16]

Die Kuppler, ebenfalls aromatische Verbindungen, zeichnen sich auch durch leicht oxidierbare Gruppen aus, welche am Ring jedoch in *m*-Position zueinander stehen, wie z. B. 1-Naphthol (**23**), 5-Amino-2-methylphenol (**24**) und 2-Amino-4-(2-hydroxyethylamino)-anisol (**25**).^[9b, 17]

Die Entwickler allein liefern mit H₂O₂ von schwach blonden bis zu rot-bräunlichen und schwarzen jedoch relativ unattraktive Farbtöne;^{a)} dagegen erzeugen die Kuppler alleine mit H₂O₂ keine Farbe. Durch geschickte, in Mischung eingesetzte Entwickler-Kuppler-Kombinationen lässt sich jede Farbnuance erzielen. Einige Beispiele sind in Tabelle 1 zusammengefasst.^[17]

^{a)} Im Fall von **1** bildet sich intermediär die dreikernige dunkelblaufarbene Bandrowski-Base, die Struktur des dunkelbraun-schwarzen Endpigmentes ist nicht vollständig aufgeklärt; für die anderen Entwickler sind analoge Oxidationszwischenstufen anzunehmen.^[7a]

Tabelle 1: Ausgewählte Beispiele von zur oxidativen Haarfärbung in Mischung eingesetzten Entwickler-Kuppler-Kombinationen und die dadurch erzielten Farbtöne.

<div style="display: inline-block; transform: rotate(-45deg); transform-origin: left top; white-space: nowrap;"> Entwickler / Kuppler </div>	 23	 24	 25
2 (Standardentwickler)	violett-blau	blau-violett	blau
19	violett-rot	orange	rot-violett
21 (TRAP)	grau-violett	rot-violett	blau-grau

Während des Färbeporgangs fungiert alkalisches H_2O_2 nicht nur als Initiator der chemischen Reaktionen sondern auch als Bleichungsmittel, dessen Leistung bei einem pH-Wert von ca. 10 (Base: NH_3) optimal ist. Die Melaninpigmente werden teils abgebaut und durch die Indo-Chromophore ersetzt. Als Folge der Bleichung können hier bis zu drei Stufen hellere Farbtöne als die natürliche Farbe erzielt werden.

Wenn ein weniger lang andauerndes Färbeergebnis gewünscht ist, genügt es, den Aufhellungsgrad und überdies die Penetration der Vorstufen herabzusetzen, so dass die Chromophore überwiegend in der Cuticula eingelagert werden. Dadurch wird die Waschbeständigkeit der Chromophore gesenkt. "Die Chemie" ihrer Entstehung ändert sich nicht. Zu diesem Zweck werden mildere Basen wie Monoethanolamin, Na_2CO_3 oder 2-Amino-2-methylpropanol kombiniert mit einer niedrigen Konzentration an H_2O_2 eingesetzt. Auch der Einsatz anderer Oxidationsmittel wie Harnstoffperoxohydrat, Melamin-Peroxid oder oxidative Färbung mit H_2O_2 in saurem pH-Bereich sind in diesem Zusammenhang ebenfalls zu nennen. Auf Basis dieser Technologien wurden die demipermanenten Färbemittel (Intensivtönungen) entwickelt.^[3a]

1.3.4 Färbemittel auf Basis melaninartiger Pigmente

Außer den schon erwähnten Haarfärbemitteln wurde in den letzten Jahren das Segment der permanenten Haarfärbung auf Basis sogenannter Melanin-Vorstufen immer mehr erforscht. Die Melanin-Vorstufen sind chemisch synthetisierbare niedermolekulare Verbindungen, die strukturelle Varianten der Melaninbausteine darstellen. Sie sind daher in der Lage, naturidentische oder mindestens naturartige Haarpigmente zu entwickeln und sollten überdies

toxikologisch unbedenklich sein. Als nennenswerter Vorteil zählt der Verzicht auf H_2O_2 und damit die Vermeidung seiner haarschädigenden Nebenwirkungen.

1.3.4.1 Färbemittel auf Basis eumelaninartiger Pigmente

In dieser Hinsicht wurden Haarfärbesysteme auf Basis der Eumelanin-Vorstufen entworfen und patentiert, allerdings kamen davon bislang nur wenige zum Einsatz. Das Wirkprinzip der darauf patentierten Haarfärbesysteme lässt sich weitgehend durch die Eumelanin-Biogenese erklären, deren schematische Darstellung Abb. 4 zeigt.^[13c, 10] Das aus der Aminosäure Tyrosin nach Hydroxylierung entstandene 3,4-Dihydroxyphenylalanin (**26**, DOPA) wird zu dem sehr reaktiven Dopachinon **27** oxidiert, welches rasch zu Leucodopachrom **28** cyclisiert. Umlagerung *via* Dopachrom **29** liefert 5,6-Dihydroxyindol-2-carbonsäure **30** (DHICA) und durch zusätzliche Decarboxylierung entsteht 5,6-Dihydroxyindol **31** (DHI). Oxidative Homo- und Copolymerisation von **30** und **31** führen zu den komplexen Eumelaninpigmenten.

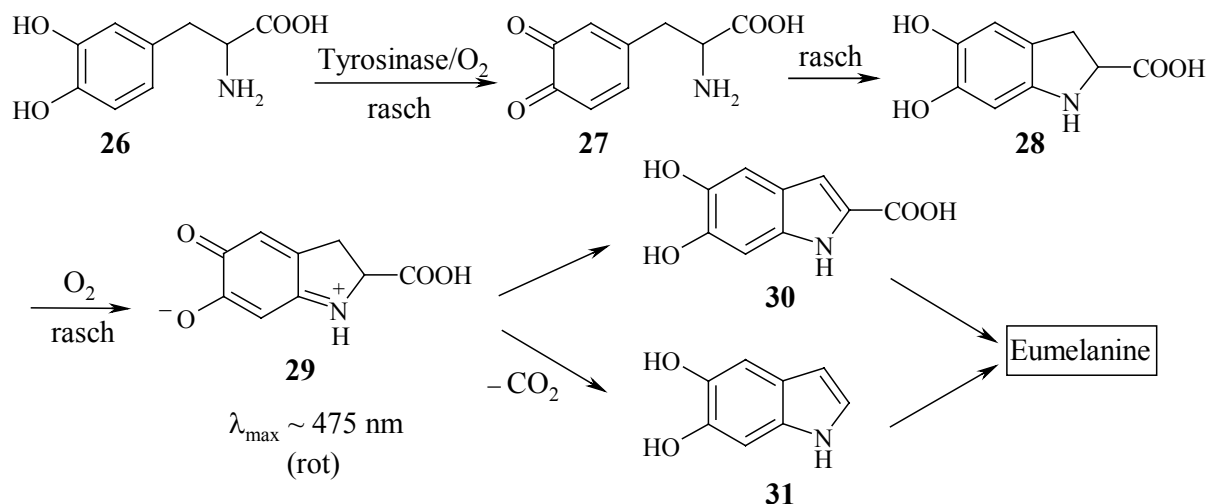
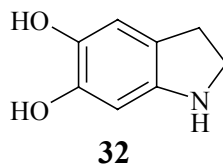


Abb. 4: Schematische Darstellung der Eumelanin-Biosynthese.

Die Indolin-2-carbonsäure **28** wurde von Fa. Kao (1988) und **31** von Fa. L'Oréal® (1989) als Eumelanin-Vorstufen zur Erzielung naturidentischer Haarpigmente patentiert. Diese innovative Haarfärbetechnologie weist jedoch schwerwiegende praktische Nachteile auf. So lässt sich **31** aufgrund seiner hohen Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff nur mit großem Aufwand in reiner Form gewinnen; darüber hinaus ist es problematisch, die Vorstufe zu lagern. In jüngster Zeit wurde 5,6-Dihydroxyindolin (**32**) von Fa. Henkel-Schwarzkopf® als Eumelanin-Vorstufe (1990-1998) patentiert und in der Marke Poly RE-NATURE®-Creme zum

Einsatz gebracht. Die unter Argon-Atmosphäre lagerbeständige Farbvorstufe bildet unter Einwirkung von Luftsauerstoff Pigmente mit Farbnuancen im Blond- und Braunbereich und ist daher zum Färben unbehandelter, ergrauter mittelblonder bis brauner Haare, jedoch nicht für rotes oder schwarzes Haar, geeignet.^[18]



1.3.4.2 Färbemittel auf Basis phäomelanin- und trichochromartiger Pigmente

Naturidentische Phäomelanin- und Trichochrompigmente zu synthetisieren stellt ebenfalls eine Herausforderung für die Haarfarbstoffchemie dar. Das Wirkprinzip der auf Basis sogenannter Phäomelanin-Vorstufen bis jetzt entwickelten Haarfärbesystemen lässt sich leicht verstehen, wenn man die Phäomelanin-Biogenese betrachtet.

Welche Melaninart dominiert und dadurch auch die Haarfarbe des Individuums bestimmt, ist prinzipiell auf den Gehalt an Cystein und/oder Glutathion in Melanosomen zurückzuführen, von dem der Fortschritt der biochemischen Prozesse nach der Bildung von **26** abhängt.^{a)} Ein hoher Gehalt führt zu überwiegender Phäomelaninpigmentierung des Haares (Haarfarbe: blond, rot-braun) ein niedriger Gehalt dagegen meist zu überwiegender Eumelaninpigmentierung (Haarfarbe: schwarz-braun).^[13c, 14, 19, 20]

In dem ersten Fall ist eine Reaktion von **27** mit Cystein weitaus wahrscheinlicher als seine innermolekulare Cyclisierung, was zu Eumelaninen führen würde (s. Abb. 4).

1,6-MICHAEL-Addition des Cysteins an **27** ergibt 5-*S*-Cysteinyl-dopa **33a**, 2-*S*-Cysteinyl-dopa **33b** und 2,5-*S,S'*-Dicysteinyl-dopa **33c**. Geringfügig entsteht auch 6-*S*-Cysteinyl-dopa **33d** durch eine 1,4-MICHAEL-Addition (s. Abb. 5).

Die in Abb. 5 angegebenen Ausbeuten entsprechen nach genereller Auffassung den Werten der *in vivo* Produktion. An der Bildung der phäomelaninischen Pigmente beteiligen sich überwiegend **33a** und **33b**.^[13c, 19] Als phäomelaninische Pigmente werden in der vorliegenden Arbeit sowohl die Phäomelanine als auch die Trichochrome bezeichnet.

^{a)} PROTA und NICOLAUS erkannten *intuitiv* (1960), dass die Phäomelanine *in vivo* wahrscheinlich auf einem Weg entstehen, der sich von der normalen Eumelanin-Genese durch Beteiligung von Cystein unterscheidet.

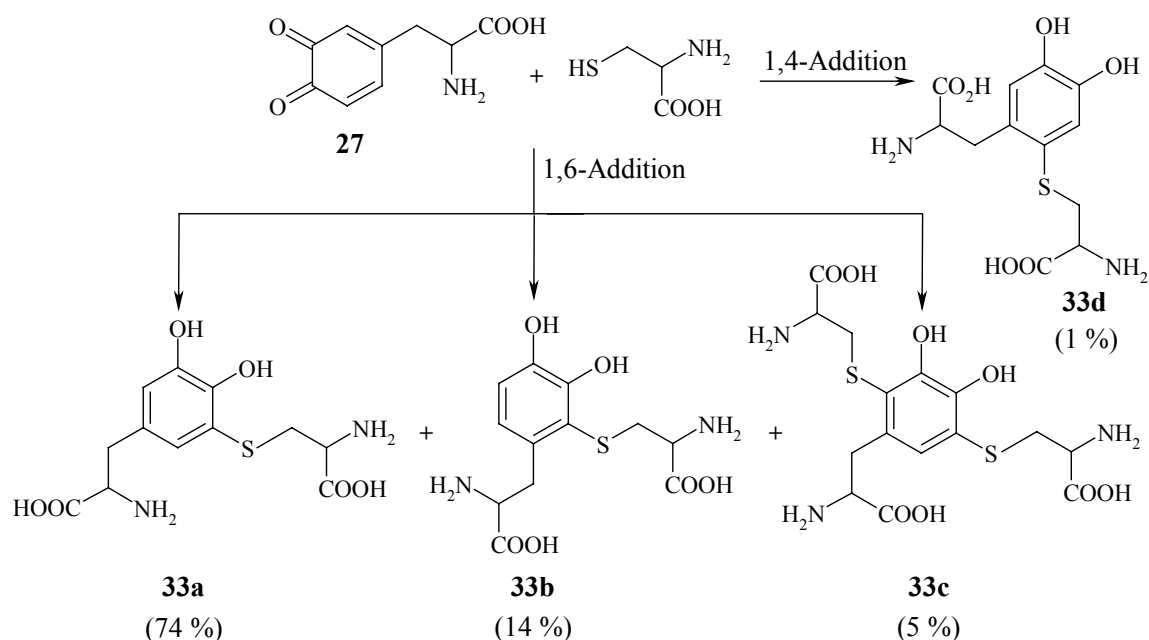


Abb. 5: Die ersten Vorstufen der Biogenese der phäomelaninischen Pigmente.

Enzymatische Oxidation von **33a** und **33b** führt zu 5-, bzw. 2-S-Cysteinyl-dopachinon **34a,b**, welche rasch zu den entsprechenden *o*-Chinonimininen **35a,b** durch intramolekulare aldolartige Kondensation cyclisieren. Durch deren Umlagerung entstehen unter doppelter Tautomerie und Aromatisierung (Route A) β -7 bzw. β -8-(3-Carboxy-5-hydroxy-2*H*-1,4-benzothiazinyl)-alanin **36a,b** bzw. durch autokatalytische durch Tyrosinase initiierte Reduktion β -7 bzw. β -8-(3-Carboxy-5-hydroxy-phenothiomorpholin)-alanin **37a,b** (Route C). Unter physiologischen Bedingungen (37 °C und pH = 5.5–7.4) bilden sich jedoch überwiegend β -7 bzw. β -8-(5-Hydroxy-2*H*(4*H*)-1,4-benzothiazinyl)-alanin **38a,b** durch Umlagerung und Decarboxylierung (Route B; Abb. 6).^[13c, 10, 21a,b]

36a,b–38a,b stellen sehr reaktive Spezies dar und sind die letzten noch identifizierbaren monomeren Vorstufen. Sie wandeln sich rasch durch Polymerisation und/oder oxidative Dimerisierung in Phäomelanin- und Trichochrompigmente um und wurden daher als die Bausteine dieser Pigmente postuliert.

Laut DI DONATO *et al.*^[21b] (2003) stellen **38a,b** bzw. **36a,b** die Hauptvorläufer der Pheomelaninpigmente und der Trichochrome dar. Inwieweit sich die Trichochrome als Teil der pheomelaninischen Pigmente bilden, entscheiden nicht nur enzymatische Faktoren, sondern auch gewisse Metallionen, die im Haar enthalten sind; offenbar haben sie einen spezifischen Einfluss auf die weitere Umwandlung von **35a,b** (s. Abb. 6). Demnach überwiegt Route B zu Pheomelaninpigmenten bei einem neutralen pH-Wert und wird in Anwesenheit von Kupfer- und Eisenionen bevorzugt; die zu Trichochromen führende Route A wird dagegen in Anwesenheit von Zinkionen wirksam.

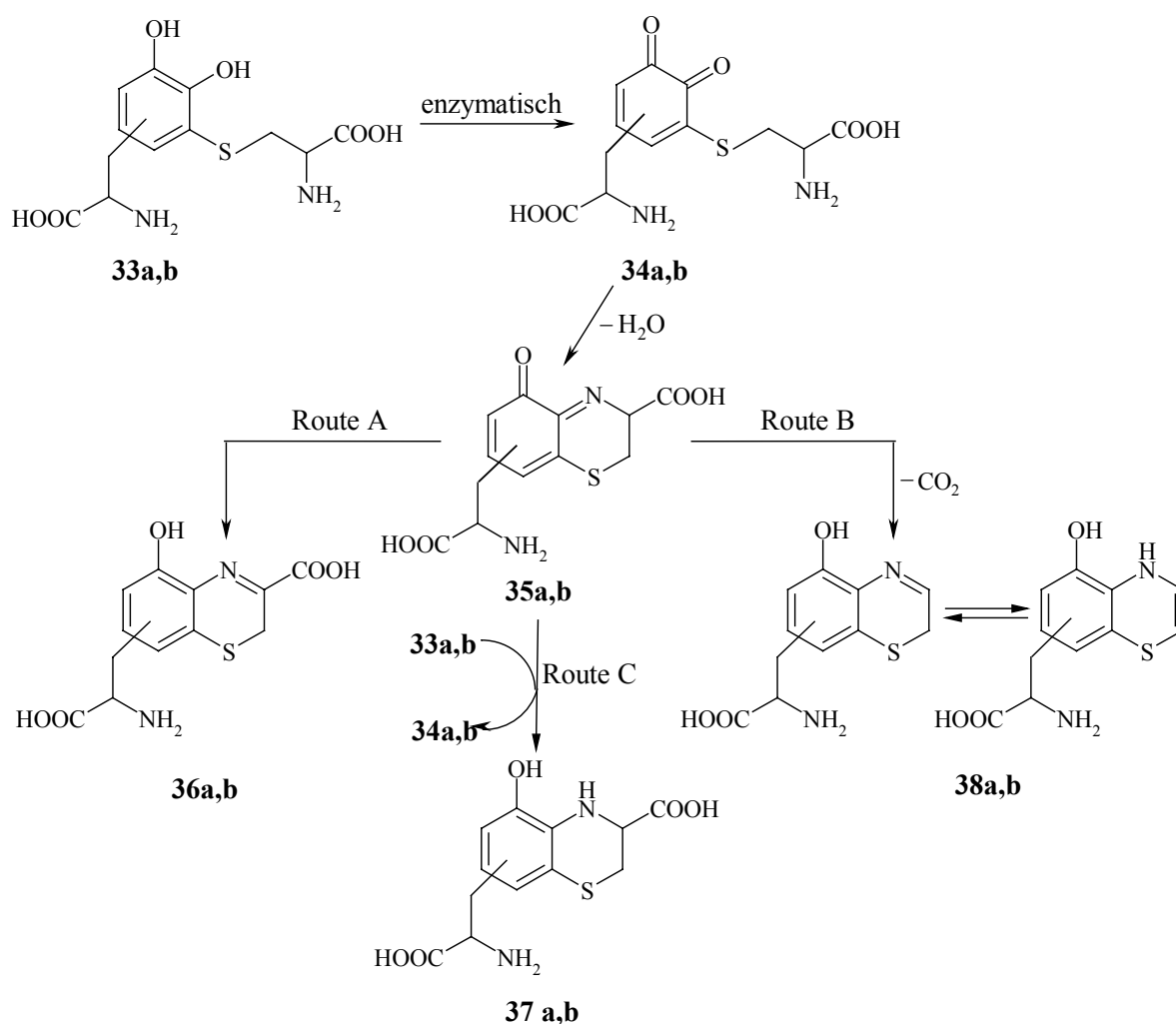


Abb. 6: Oxidative Cyclisierung von 33a,b zu 36a,b–38a,b.

Seit ca. 40 Jahren wird versucht, durch enzymatische Oxidation unter biomimetischen Bedingungen aus 33a oder einer Mischung aus 26 und Cystein Informationen über die weiteren Schritte der Biogenese im Anschluss nach der Bildung der 2*H*(4*H*)-1,4-Benzothiazin-Derivate zu gewinnen.^[14, 22, 23, 24] Die bisherigen Forschungen lassen allerdings keine einheitlichen Aussagen über die Struktur der Phäomelaninpigmente zu. Dies liegt wahrscheinlich neben der hohen Komplexizität der chemischen Prozesse daran, dass die durchgeführten Versuche meist zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben, was vermutlich auf die Verwendung verschiedener enzymatischer Systeme zurückzuführen ist. Ob nun Tyrosinase/O₂ bzw. das effizientere System Peroxidase/H₂O₂ die Oxidation von 33a *in vivo* bewirkt, ist noch ungeklärt. Eine Rolle des Peroxidase/H₂O₂-Systems in Melanogenese wurde zuerst in den frühen siebziger Jahren vorgeschlagen und ist zur Zeit noch eine Angelegenheit der Debatte.

In Abb. 7 sind Beispiele von oligomeren Spezies gezeigt, die unter varierten oxidativen Bedingungen isoliert wurden und von denen angenommen wird, dass sie an der Biogenese

beteiligt sind. Obwohl dies nicht sicher ist, schaffen die Strukturen dennoch zumindest eine Vorstellung, durch welche Mechanismen die Phäomelaninpigmente entstehen könnten. **39** (zwei Diastereoisomere) entsteht durch Cycloaddition von **38a** (das *4H*-Tautomer) und **35a**,^[23] die Bildung der Oligomeren **40**, **41** beruhen auf der bekannten Chemie der oxidativen Polymerisation der einfachen Phenole.^[24]

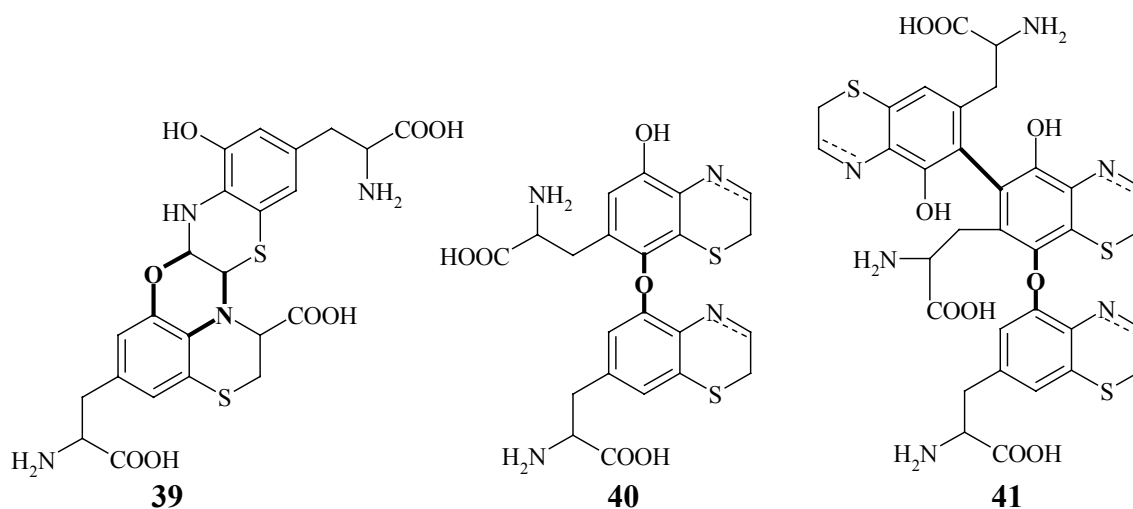


Abb. 7: Mögliche oligomere Vorläufer der Phäomelaninpigmente.

Chemische Abbaustudien (ab ca. 1964) der aus roten Federn mit kalter Alkalilauge extrahierten Pigmente ergaben, dass die Phäomelaninpigmente Polymere mit Benzothiazol- und Tetrahydroisochinolin-Einheiten sind;^[7a, 14, 24] neuere Quellen nehmen diese Struktur ausschließlich als die Gültige an.^[7a] Allerdings erscheint dieses strukturelle Muster als weniger wahrscheinlich angesichts der Tatsache, dass die o. a. Einheiten unter der drastischen Abbaubedingungen aus den Benzothiazin-Einheiten leicht entstehen könnten.

Allgemein akzeptiert ist, dass sich die *2H(4H)*-1,4-Benzothiazin-Derivate **36–38a,b** aufgrund ihrer hohen Reaktivität in verschiedene Oligomere umwandeln, die sich durch die Kupplungspositionen, durch die Art der darin beteiligten Atome (C, N, O) und auch durch die Position des Alanin-Restes unterscheiden (s. Abb. 7). Gleichzeitige Homo- und Copolymerisation dieser isomeren Oligospezies erklärt den hochheterogenen Charakter der Phäomelaninpigmente.

Vergleichsweise eindeutig gelang es PROTA *et al.*^[14] durch Abbaustudien (1971), die Struktur der Trichochrome **5–8** aufzuklären (s. Abb. 3). Ihr Basischromophor enthält das konjugierte System –S–C=C–C=N– und damit sind die Trichochrome den Polymethinfarbstoffen zuzuordnen.^[14] Postuliert wurde auch, dass sie durch oxidative Dimerisierung der *2H(4H)*-1,4-Benzothiazin-Derivate entstehen.^[21b]

Permanente Haarfärbesysteme zur Erzielung von Pigmenten mit ähnlichem oder/und naturidentischem Phäomelaningerüst wurden vor allem von Fa. Clairol entwickelt. Phenothiomorpholin-Derivate der allgemeinen Struktur **42** (1994)^[25a] und **33a,b**-Derivate sowie Verbindungen der allgemeinen Struktur **43** und **44** (1995) wurden zu diesem Zweck patentiert (s. Abb. 8). Abhängig von der Natur und Menge der verwendeten Oxidationsmittel (Periodate, Iodate, Persulfate) und vom pH-Wert können Farbnuancen im Blond-, Rot- und Braunbereich erzielt werden. Die Farbpalette lässt sich durch Zusatz von variierten Entwicklern und Kupplern verbreitern.^[25b]

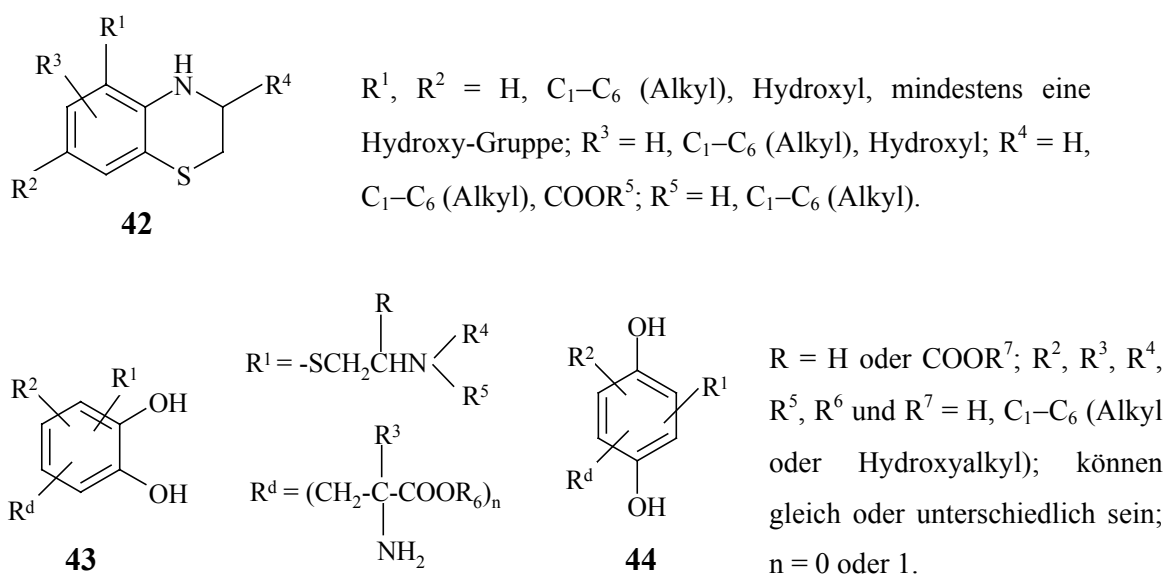


Abb. 8: Bisher patentierte Farbvorstufen als Inhaltsstoffe permanenter Haarfärbesysteme zur Erzielung phäomelaninartiger Pigmente.

In diesem Zusammenhang ist auch das Patent von BRISTOL-MYERS-Company (1994) zu erwähnen, welches auf der Persulfat-Oxidation von Mischungen aus **26** (DOPA) bzw. seinen Derivaten und Cystein oder unterschiedlichen Aminoethanthiol-Derivaten beruht.^[25c]

2 Problemstellung und Lösungsansatz

2.1 Das Konzept der trichochromartigen Pigmente

2.1.1 Schwefelhaltige Pigmente

Wie bereits in Abschnitt 1.3.4.2 (S. 14) erwähnt, stellen die Bausteine **36–38a,b** der phäomelaninischen Pigmente sehr instabile Spezies dar. Dies ist der Grund, warum sich die Entwicklung eines Haarfärbesystems auf Basis dieser Verbindungen als Inhaltsstoffe problematisch gestaltet. **37a** wurde von PROTA *et al.*^[26] als ein hygroskopisches Pulver isoliert, welches sich jedoch sehr rasch dunkel verfärbt; auch das Gerüst von **36** lässt sich als Enamin(4*H*)-Tautomer synthetisieren, ist allerdings als Ester stabiler.^[27, 28, 29] Die Derivate **38a,b** und das unsubstituierte 1,4-Benzothiazin-System **45** konnten, aufgrund ihrer zu hohen Instabilität bis jetzt nicht isoliert werden. Allerdings wurde **45** mittels ¹H NMR-Spektroskopie im stark sauren Medium (abs. TFE) bei Raumtemp. als *in situ* entstehende Spezies in Form seines Iminium-Salzes, überwiegend als Imin(2*H*)-Tautomer, mit einer Lebensdauer von 40 min detektiert.^[30]

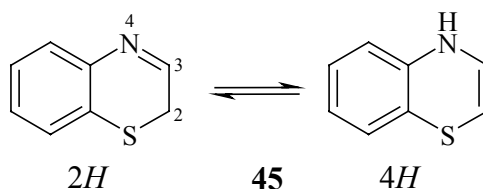


Abb. 9: Imin(2*H*)-Enamin(4*H*)-Tautomerie des 1,4-Benzothiazin-Systems **45**.

Die hohe Instabilität von **45** hat die Versuche von PROTA *et al.*, den Basischromophor der Trichochrome E (**7**) und F (**8**): $\Delta^{2,2'}$ -Bis(2*H*-1,4-benzothiazin) (**46**) zu synthetisieren, um mehr Informationen über die Chemie der natürlichen Trichochrome zu gewinnen, beträchtlich erschwert. 1974 gelang PROTA *et al.* die Synthese des orange-roten *trans*-Isomers **46a**^{a)} in 52 %iger Ausbeute aus dem Aminoacetal **47** mit konz. HCl in methanolischer Lösung bei Raumtemp.^[31] Die Synthese verläuft über den Aminoaldehyd **48**, dessen rasche Cyclisierung zu **45** führt, welches nachfolgend *in situ* unter Einwirkung von Luftsauerstoff zu **46a** dimerisiert (Abb. 10). Als Nebenprodukt entsteht 2-Methylbenzothiazol (**49**) aufgrund der hohen Tendenz von **45** zu Ringverengung um ein Kohlenstoffatom.

^{a)} Der Chromophor **46a** zeigt in Lösung eine ausgeprägte Photochromie, wobei sich das rote instabile *cis*-Isomer bildet;^[31] die natürlichen Trichochrome liegen anscheinend als beide Isomere im Gleichgewicht vor.^[13c]

Dadurch wird der aromatische Charakter erhöht. 1976 publizierten PROTA, CHIOCCARA und THOMSON die Synthese des neuen Chromophors aus dem Aminoacetal **47** in abs. TFE, der eine ausgeprägte Bathochromie in saurer Lösung aufweist [MeOH : λ_{max} ($\lg \epsilon_{\text{max}}$) = 507 nm (4.45); MeOH-H^+ : λ_{max} ($\lg \epsilon_{\text{max}}$) = 620 nm (4.46)].^[30] Die Synthese verläuft ebenfalls über **48** und **45** (s. oben, es gelang die NMR-Identifizierung von **45**), allerdings werden dabei noch weitere Zwischenstufen durchlaufen (s. Abschnitt 4.1.1.2, S. 175). Demnach lassen sich unter bestimmten Bedingungen aus **47** unterschiedliche Chromophore erhalten.

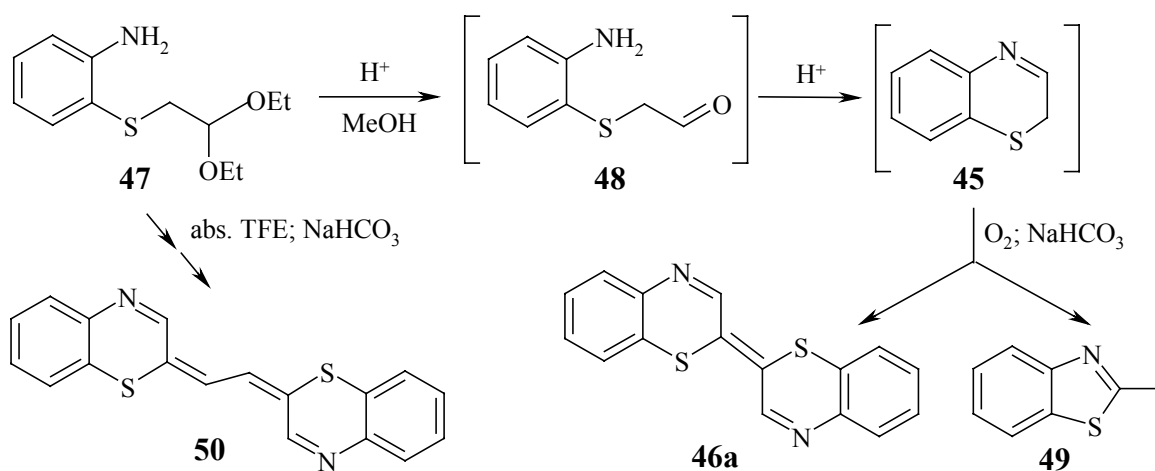


Abb. 10: Das Aminoacetal **47** als Ausgangsverbindung für die Synthese der Chromophore **46a** und **50**.

Auf Basis dieser Befunde ist das Konzept der trichochromartigen Pigmente entstanden. Die erwähnten chemischen Prozesse und die darin einbezogene Vorstufe **47** erfüllen prinzipiell die Voraussetzungen für die Entwicklung eines neuen (semi)permanenten Haarfärbesystems. Ein Ziel dieser Dissertation sollte daher sein, unterschiedlich 4-substituierte 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline der allg. Struktur **I** zu synthetisieren und ihr Verhalten als Farbvorstufen im sauren Milieu ($\text{pH} = 2-5$) unter Einwirkung von Luftsauerstoff zu untersuchen (s. Abb. 11).

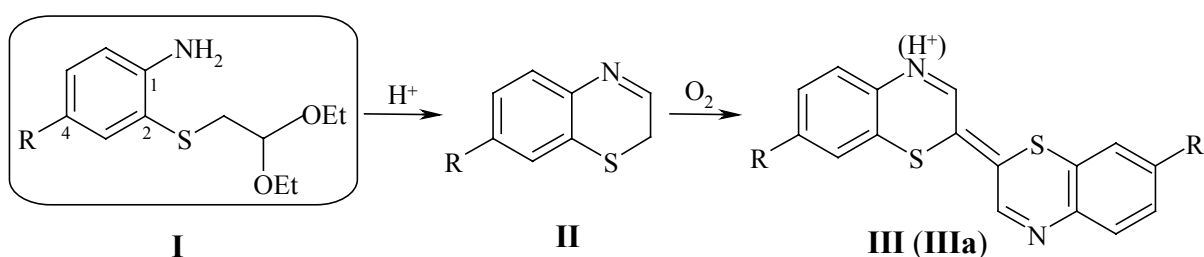


Abb. 11: Die Zielmoleküle **I** als Farbvorstufen im Rahmen des Konzepts der trichochromartigen Pigmente (**IIIa** bezeichnet die protonierte Form).

Durch Einführung verschiedener Substituenten R in die 4-Position der Stammverbindung **47** sollte es möglich sein, unter Bildung der Trichochrom-Derivate **III** (**IIIa**) unterschiedliche Farbtöne als Färbeargebnisse zu erreichen. Als Substituenten R wurden sowohl Donatoren als auch Akzeptoren ausgewählt. In Abhängigkeit von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten R lassen sich für den Basischromophor **46a** und die zu bildenden Trichochrom-Derivate **III** die in Abb. 12 gezeigten Substituenteneffekte vermuten. Die gleichen Effekte sind auch für **IIIa** (die protonierte Form) anzunehmen. Die Stärke des Substituenteneinflusses auf die Lichtabsorption der gebildeten Pigmente ist mit der jeweiligen Stärke des Donator- bzw. Akzeptorvermögens der Reste R korreliert.

Es wurde ebenfalls erwartet, dass die Art der Substituenten außer dem finalen Farbeindruck auch die Tendenz, der aus **I** *in situ* gebildeten 1,4-Benzothiazin-Derivate **II** (**IIa**) in Gegenwart von Luftsauerstoff zu **III** (**IIIa**) zu dimerisieren, stark beeinflusst.

Ferner wurde auf Basis von PROTAS Synthese^[31] angenommen, dass die im Haar gebildeten Trichochrom-Derivate als *trans*-Isomere vorliegen.

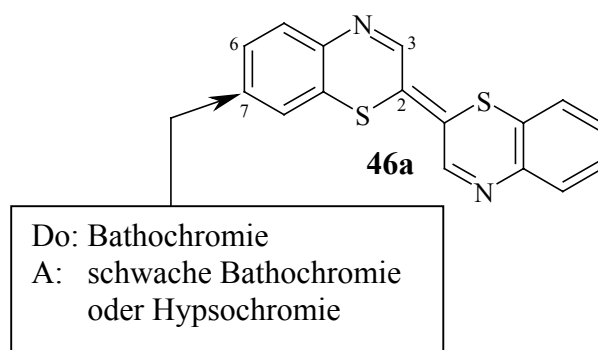


Abb. 12: Der Substituenteneinfluss (Do: Donator, A: Akzeptor) auf die Lichtabsorption von $\Delta^{2,2'}$ -Bis(2*H*-1,4-benzothiazin) (**46a**).

Die stabilste *trans*-Form, **46a**, enthält die wesentlichen Bestandteile eines indigoiden Chromophors, wie er von WILLE and LÜTTKE (1971) definiert wurde, nämlich zwei Donor- und zwei Akzeptor-Gruppen, die so angeordnet sind, dass sie ein doppelte-kreuzkonjugiertes System bilden (Abb. 13).^[13c, 14, 32a] Ferner ist die Farbe der Trichochrome E (**7**) und F (**8**) aufgrund ihres konjugierten Systems stark vom pH-Wert abhängig.^[14] Protonierung ihres Grundchromophors (**46a**) in saurer Lösung führt zu einem mesomeren Ammonium-Thionium-Kation (dunkelblau; s. Abb. 13), welches sich durch eine starke Bathochromie gegenüber **46a** bemerkbar macht.^[31] Weitere Erläuterungen sind dem Abschnitt 4.1.1.1 (S. 169) zu entnehmen.

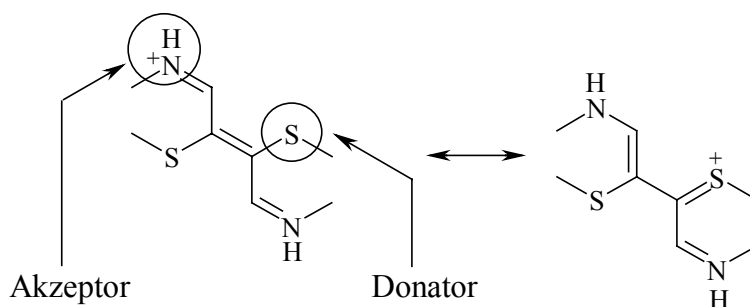


Abb. 13: Der indigoide Charakter des Grundchromophors **46a** der Trichochrome in protonierter Form.

Da die chemischen Umwandlungen im Rahmen der Haarfärbeexperimente im sauren Milieu durchgeführt werden, stellt sich die Frage, ob sich die Trichochrom-Derivate im Haarinneren in protonierter Form (**IIIa**) oder in freier Form (**III**) bilden. Die ausgeprägte Abhängigkeit der Farbnuance der Trichochrom-Derivate vom pH-Wert sollte wichtige Rückschlüsse über den Fortschritt der Haarfärbetests zulassen.

2.1.2 Sauerstoff-Analoge Pigmente

1,4-Benzoxazin (**51**) ist ebenfalls eine sehr instabile Verbindung und konnte bis jetzt nicht isoliert werden. Wie ihr Schwefel-Analogon **45** wurde **51** von PROTA *et al.* mittels ^1H NMR-Spektroskopie in abs. TFE als *in situ* entstehende Spezies in Form seines Iminium-Salzes **51a**, überwiegend als 2*H*-Tautomer, mit einer Lebensdauer von ca. 15 min, nachgewiesen (Abb. 14).^[30] Aus den analogen Ausgangsverbindungen **52** (R = Me, Et) konnten PROTA *et al.* auf dem gleichen Weg das merocyaninartige System **53** (Abb. 14) herstellen, welches wie sein Schwefel-Analogon **50** eine ausgeprägte reversible Bathochromie in saurer Lösung aufweist: [MeOH: λ_{max} (lg ϵ_{max}) = 465 nm (4.51); MeOH- H^+ : λ_{max} (lg ϵ_{max}) = 544 nm (4.49)].^[30, 33] In wässrigen sauren Lösungen unterscheidet sich **51** jedoch in seiner Reaktivität von **45**, da *nicht* das Sauerstoff-Analogon $\Delta^{2,2'}$ -Bis(2*H*-1,4-benzoxazin) **54** entsteht, sondern eine komplizierte Mischung von polymerartigen Spezies.^[33] Allerdings spezifizieren die Autoren nicht, ob diese polymerartigen Materialien gefärbt sind oder nicht. Da die dabei beteiligten Prozesse meist radikalisch verlaufen, lässt sich der Reaktivitätsunterschied zwischen **51** und **45** weitgehend durch die geringere Tendenz des Sauerstoffatoms im Vergleich zum Schwefelatom, das intermediär entstandene Radikal an C-2 zu stabilisieren, erklären: Das 1,4-Benzoxazinyl-Radikal wird von Luftsauerstoff leicht abgefangen; seine Lebenszeit ist

zu kurz für eine Selbstkupplung (Dimerisierung). Überdies bildet sich das *4H*-Tautomer im Fall von **51** vermutlich leichter als bei **45**, so dass in schwach sauren oder neutralen Lösung beide Tautomere wahrscheinlich im Gleichgewicht vorliegen.^[34] Die Imin-Form (*2H*) und Enamin-Form (*4H*) können rasch durch aldolartige Polymerisation miteinander reagieren unter Bildung von cyclischen Oligomeren wie z. B. dem farblosen Benzoxazin-Trimer **55**^[34, 35] oder unter den Reaktionsbedingungen zu unterschiedlichen Produkten führen.^{a)} Dies könnte die Vielzahl der gebildeten Produkte und ebenfalls z. T. ihre undefinierten Strukturen erklären.

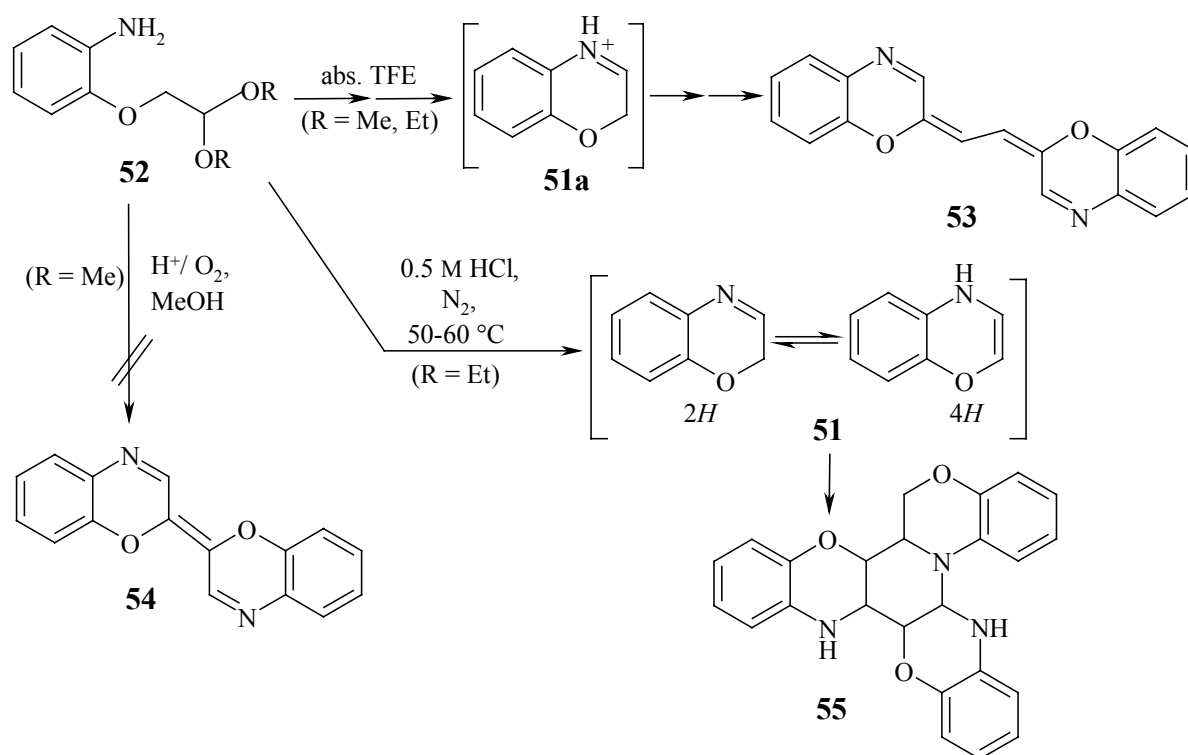


Abb. 14: Das Verhalten von 1,4-Benzoxazin (**51**) in Gegenwart verschiedener Säuren.

Trotz vieler Untersuchungen bleibt die Chemie von **51** ein Rätsel; oft lässt sich seine Reaktivität kaum voraussagen. Erwähnenswert ist, dass das Sauerstoff-Analogon der Trichochrome, $\Delta^{2,2'}$ -Bis(*2H*-1,4-benzoxazin) **54**, bisher unter keinen Bedingungen unter Einwirkung von Luftsauerstoff aus **51** synthetisiert werden konnte und außerdem keine Synthese von **54** in der Literatur beschrieben ist. Alle diese Befunde betreffen in erster Linie das unsubstituierte 1,4-Benzoxazin-System; am Benzolring substituierte 1,4-Benzoxazine der Struktur **V** wurden allerdings kaum untersucht.

^{a)} Das Benzoxazin-Trimer **55** wurde in 35 %iger Ausbeute erhalten; die Autoren geben keine Informationen zur Stereochemie des Trimeren; unter den gleichen Bedingungen bildet sich aus **47** das Schwefel-Analogon von **55** (Einzelheiten s. Lit.^[36]).

Eine andere Forschungsrichtung dieser Dissertation war daher, unterschiedlich 4- und 5-substituierte 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline der allgemeinen Struktur **IV** zu synthetisieren und ihr Färbepotential im saueren Milieu ($\text{pH} = 2\text{--}5$) unter Einwirkung von Luftsauerstoff zu untersuchen (Abb. 15). Als Substituenten R wurden sowohl Donatoren als auch Akzeptoren der gleichen Art wie im Fall der analogen Farbvorstufen **I** ausgewählt.

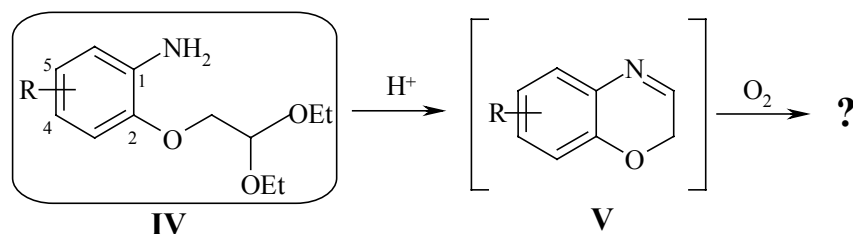


Abb. 15: Die Zielmoleküle **IV** als potentielle Chromophorvorstufen für trichochromartige Pigmente.

2.2 Das Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer

Wie bereits oben erwähnt, stellen **45** und **51** sehr instabile Systeme dar, welche bisher nicht isoliert werden konnten. Weitere Forschungen auf diesem Gebiet haben jedoch gezeigt, dass sich ihre Stabilität durch Substitution an C-3, je nach Art des Substituenten, durchaus steigern lässt. Dadurch wird vermutlich die Tendenz der C=N-Doppelbindung zur aldolartigen Polymerisation aus sterischen Gründen wesentlich herabgesetzt. Überdies sollte die Anknüpfung konjugationsfähiger Substituenten an C-3 eine starke Stabilisierung der 2*H*-Tautomere bewirken, welche im Vergleich zu den 4*H*-Formen ausgedehnte vollständige konjugierte Systeme aufweisen. Fast alle literaturbekannten an C-3 substituierten 1,4-Benzothiazine und 1,4-Benzoxazine wurden als 2*H*-Tautomere isoliert (für Ausnahmen s. Lit.^[27]). Sehr wenig ist aber über ihre Reaktivität unter oxidativen Bedingungen bekannt. 3-Aryl-2*H*-1,4-benzothiazine der Struktur **56**^[37,38] und ihre Sauerstoff-Analoga 3-Aryl-2*H*-1,4-benzoxazine der Struktur **57**^[39] sind die einzigen Systeme, deren (auto)oxidatives Verhalten genauer untersucht wurde.

2.2.1 Untersuchungen an 1,4-Benzothiazin-Derivaten

Die Reaktivität der 1,4-Benzothiazin-Derivate sinkt erwartungsgemäß mit steigender Stabilität, so dass deren Umwandlung in Verbindungen vom Trichochrom-Typ **46** lediglich

mittels Luftsauerstoff nicht mehr möglich ist. 3-Aryl-2*H*-1,4-benzothiazine **56** weisen i. A. eine starke Tendenz zur Dimerisierung besonders in polaren Lösungsmitteln auf, allerdings entstehen nur die 2,2'-Dehydro-Dimeren **58** (ausschließlich als *meso*-Form isoliert).^[37] Deren weitere Oxidation mit DDQ führt zu den trichochromartigen Chromophoren **59**, welche sich auch direkt aus **56** durch Oxidation mit Chloranil synthetisieren lassen.^{a)} Als Nebenprodukte entstehen die Thiolactone **60** (s. Abb. 16).^[38] Der Dimerisierungsprozess ist auch in Abwesenheit von Luftsauerstoff kaum zu vermeiden, was die Synthese von **56** in reiner Form erschwert.^[38]

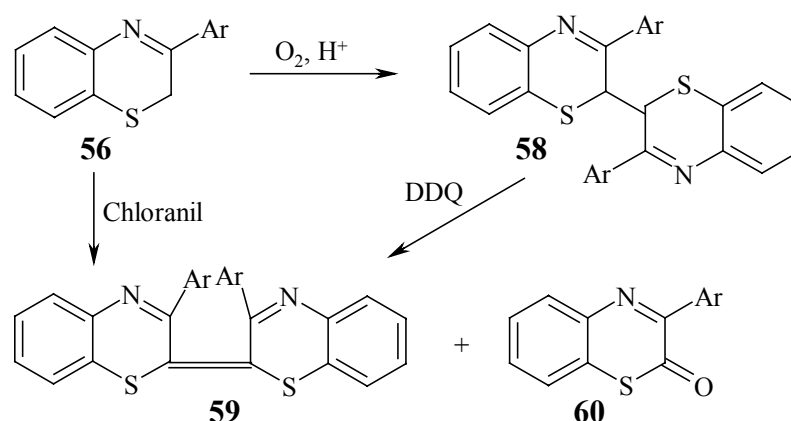


Abb. 16: Das (auto)oxidative Verhalten von 3-Aryl-2*H*-1,4-benzothiazinen **56**.

2.2.2 Untersuchungen an 1,4-Benzoxazin-Derivaten

3-Aryl-2*H*-1,4-benzoxazine **57** zeichnen sich im Vergleich zu **56** durch eine niedrigere Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff im festen Zustand und in neutralen Lösungen aus; d.h. sie lassen sich leichter handhaben und weisen eine bessere Lagerfähigkeit auf. In Gegenwart von Säuren und Basen wandeln sie sich unter Einwirkung von Sauerstoff, abhängig von Reaktionsbedingungen, in unterschiedliche Verbindungen wie Lactol-Derivate **61** und/oder Lacton-Derivate **62** *via* Hydroperoxid-Verbindungen **63** um, wobei aber *keine Dimerisierung an C-2* stattfindet.^[39] Wenn die Oxidation mit DDQ in siedendem 1,4-Dioxan durchgeführt wird, bilden sich wieder **61** und **62**, als Hauptprodukt entstehen aber die Bisacetale **64** als Mischung zweier Diastereoisomere (Abb. 17; an der Reaktion beteiligt sich auch der Luftsauerstoff).

^{a)} Trotz der sterisch anspruchsvollen Aryl-Gruppen, welche in den *cis*-Isomeren räumlich nah aneinander vorliegen, sind diese bei Raumtemp. stabiler als die *trans*-Isomeren; die größere Stabilität ist nach GIORDANO *et al.*^[40] die Folge aufgrund der räumlichen Positionierung auftretender stabilisierender VAN DER WAALS-Wechselwirkungen zwischen den beiden Aryl-Gruppen; **59** wurden meist ausschließlich als *cis*-Produkte isoliert.^[38]

Analoge trichochromartige Chromophore $\Delta^{2,2'}$ -Bis(3-aryl-2H-1,4-benzoxazin) **65**^{a)} lassen sich aus **57** durch Oxidation mit DDQ ebenfalls in siedendem 1,4-Dioxan, allerdings ausschließlich unter N₂-Atmosphäre, gewinnen.^[39]

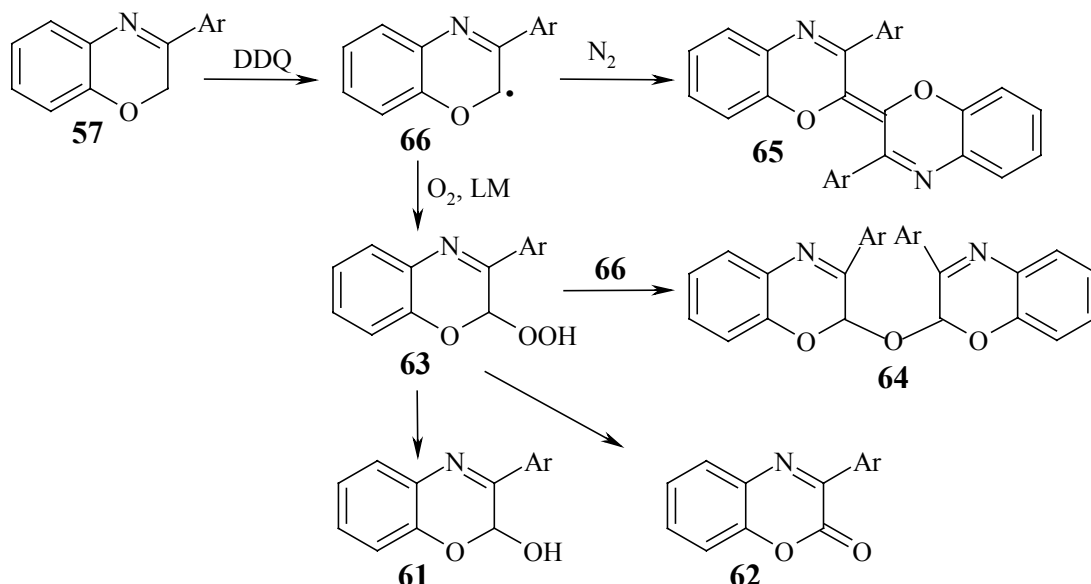
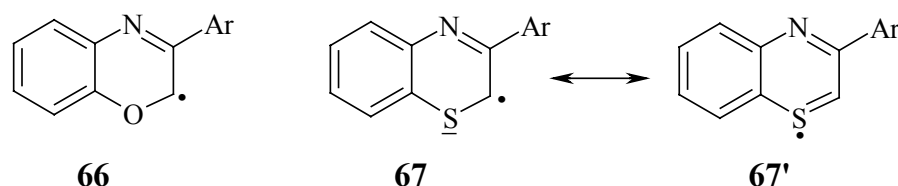


Abb. 17: Das (auto)oxidative Verhalten von 3-Aryl-2H-1,4-benzoxazinen **57**.

Dies unterstreicht erneut, dass die 3-Aryl-1,4-benzoxazinyl-Radikale **66** deutlich weniger stabil als ihre Schwefel-Analoga **67** sind. Die Intermediate **66** werden rasch von Sauerstoff abgefangen, von **67** "überleben" jedoch genug im Reaktionsmedium, um eine Dimerisierung zu ermöglichen.

Der Stabilitätsunterschied der Radikale lässt sich weitgehend durch das bessere Stabilisierungsvermögen des Schwefelatoms (bessere Delokalisierung des ungepaarten Einzelelektrons) erklären, welches überdies zur aromatischen Spezies **67'** führt.



^{a)} Analog zu **46** und im Gegensatz zu **59** sind hier wieder die *trans*-Isomere die stabilsten! Im Gegensatz zu **59** sind **65** in sauren wässrigen Lösungen *nicht stabil*: Sie zersetzen sich nach 24 h unter Entfärbung und Bildung von Lactol-Derivaten **61** als Hauptprodukten.^[39]

2.2.3 Zielmoleküle

Es lässt sich also zusammenfassen, dass 3-Aryl-2*H*-1,4-benzoxazine **57** unter oxidativen Bedingungen reaktivere Verbindungen als ihre Schwefel-Analoga **56** darstellen. Trotzdem lassen sich beide Verbindungsklassen **56** und **57** mit üblichen Oxidationsmitteln unter Bildung unterschiedlicher Oxidationsprodukte *an C-2-Kohlenstoffatom* oxidieren. Dieser Befund kann möglicherweise auf alle an C-3 substituierten 1,4-Benzothiazin- und 1,4-Benzoxazin-Derivate verallgemeinert werden. Auch 3,4-Dihydro-Derivate der allgemeinen Struktur **VI** und **VII** (X = O, S) sollten sich prinzipiell mit Oxidationsmitteln *an C-2* oxidieren lassen. Obwohl die 1,4-Benzothiazin- und 1,4-Benzoxazin-Derivate seit langem erforscht sind, u. a. aufgrund des Vorkommens in biologischen Systemen, wurde meines Wissens ihr oxidatives Verhalten in Gegenwart anderer leicht oxidierbarer Spezies, noch nicht untersucht.

Es sollte möglich sein, dass die durch Oxidation entstandenen 1,4-Benzothiazin- bzw. 1,4-Benzoxazin-Intermediate (Radikale oder Kationen), aufgrund ihrer Reaktivität, mit anderen in dem Reaktionsmedium anwesenden, ggf. gleichfalls oxidativ erzeugten Spezies reagieren. Wie in Abschnitt 1.3.3 bereits erwähnt, ist ja bekannt, dass die in den permanenten Haarfärbesystemen verwendeten Kuppler leicht oxidierbar sind. Auf Basis dieser Überlegungen ist das Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer zur Entwicklung neuer (semi)permanenter Haarfärbesysteme entstanden, wobei die obigen erwähnten 1,4-Benzothiazin- und 1,4-Benzoxazin-Derivate als potentielle neuartige "Entwickler" zu betrachten sind. Die Anführungszeichen deuten darauf hin, dass die behandelten Heterocyclen keine klassischen Entwickler der permanenten Haarfärbesysteme darstellen; sie haben keine strukturellen Beziehungen zu **1** oder **2**. (s. Abschnitt 1.3.3). Der Name des Konzeptes ist infolge der strukturellen Ähnlichkeit der 1,4-Benzothiazin-Zielderivate mit **36–38a,b**, den Bausteinen der Phäomelanine (s. Abschnitt 1.3.4.2, S. 15), entstanden. Als phäomelaninartige Vorläufer werden im Rahmen dieses Konzeptes ebenfalls die Sauerstoff-Analoga (die 1,4-Benzoxazin-Zielderivate) bezeichnet.

Die Arbeiten zur Verwirklichung dieses Konzeptes beinhalten einen großen Teil der vorliegenden Dissertation, wobei die Synthesen unterschiedlich an C-3 und jeweils an den Benzolringen (an C-6- oder an C-7-Kohlenstoffatom) substituierter 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate und die Untersuchung ihres Potentials als "Entwickler" in Kombination mit konventionellen Kupplern (**22**, **23**, **24** etc.) geplant wurden. Die Synthesen der 3,4-Dihydro-Derivate **VI** und **VII** (X = O, S) wurden ebenfalls im Rahmen

desselben Konzeptes angestrebt. Als Oxidationsmittel wurden $K_2S_2O_8$, H_2O_2 und H_2O_2/KI – für Haarfärbesysteme übliche Oxidationsmittel – im basischen Medium eingesetzt. Durch die Variation der Substituenten an den Benzolringen wurde versucht, unterschiedliche Farbtöne zu erzielen.

Die Palette der synthetisierten 1,4-Benzothiazin-Derivate ist im Vergleich zu den Sauerstoff-Analoga allerdings beschränkt. Die schwierigen Synthese und Handhabung der substituierten *o*-Aminothiophenole, die als Edukte für die Synthesen benötigt, tragen wesentlich dazu bei, dass die Forschungsarbeiten vorrangig in die Richtung der Sauerstoff-Analoga durchgeführt wurden.

Aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff (s. Abschnitt 2.2.1) wurde auf die Synthese der 3-Aryl-2*H*-1,4-benzothiazin-Derivate (Derivate von **56**) verzichtet.^{a)}

Die genauen Strukturen der zu synthetisierenden Verbindungen sind in Abb. 18 zusammengefasst (**VI–XII**, X = O, S).

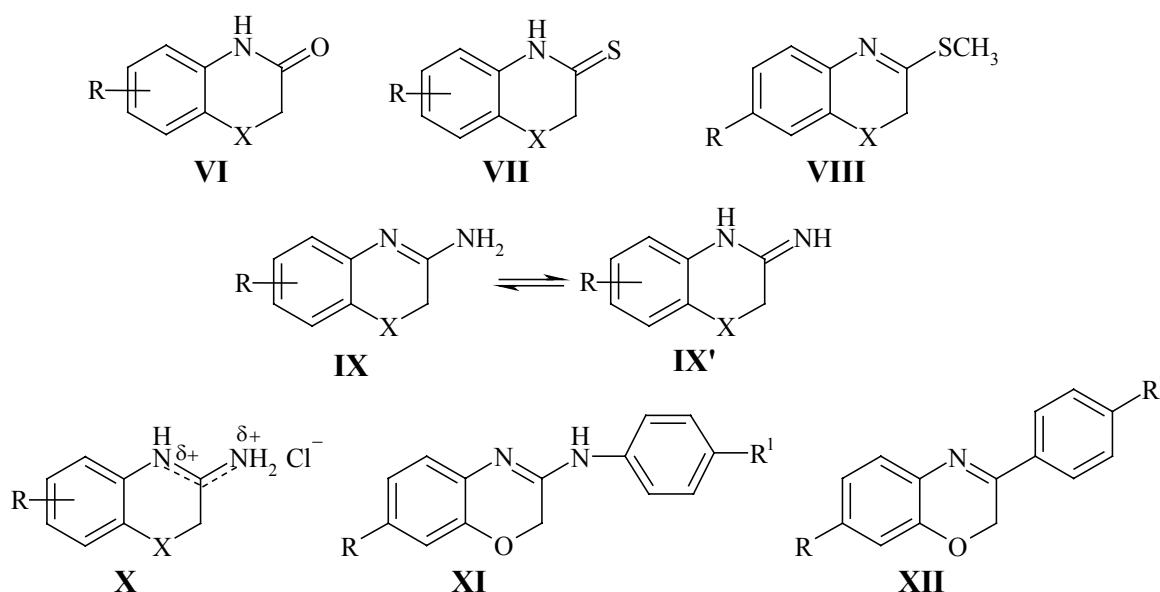


Abb. 18: Die 1,4-Benzoxazine und 1,4-Benzothiazine **VI–XII**^{b)} (X = O, S) als Zielerivate des Konzepts der phäomelaninartigen Vorläufer.

^{a)} Die postulierte hohe Empfindlichkeit dieser Derivate gegenüber Luftsauerstoff hat sich durch selbst durchgeführte misslungene Versuche bestätigt. Hierbei wurden komplizierte Produktgemische erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.

^{b)} Die 2*H*,4*H*-1,4-Benzoxazinium- bzw. 2*H*,4*H*-1,4-Benzothiazinium-Derivate der Struktur **IX** sind die protonierten Form von **IX** oder **IX'**. Sie stellen daher grundsätzlich keine neue Verbindungsklasse dar. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden dennoch die Verbindungen in unterschiedlichen Klassen eingestuft.

Als Substituenten R wurden i. A. die gleichen Donor- als auch Akzeptor-Gruppen wie für das Konzept der trichochromartigen Pigmente ausgewählt. Eine schematische Darstellung der im Rahmen dieses Konzeptes entwickelten Haarfärbetechnologie zeigt Abb. 19 (X = O, S; für R' s. Abb. 18; die Pfeile deuten die potentiellen Kupplungspositionen an).

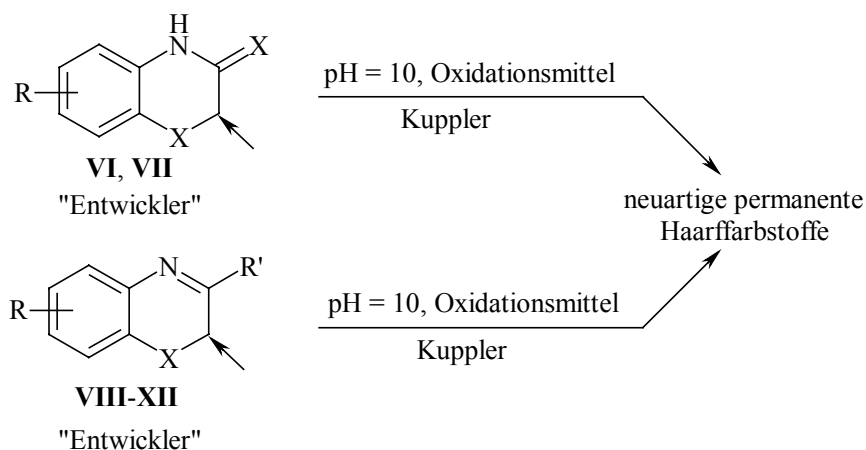


Abb. 19: Schematische Darstellung der neuartigen (semi)permanenten Haarfärbesysteme auf Basis 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate **VI–XII** (X = O, S) als "Entwickler".

Es konnte vorausgesehen werden, dass die Derivate mit R = NO₂ vielversprechende neuartige Direktzieher (s. Abschnitt 1.3.2, S. 8) darstellen. Ihr möglicher Einsatz als Inhaltsstoffe in semipermanenten Haarfärbemitteln oder als Zusatzkomponenten in permanenten Haarfärbesystemen wurde ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit geprüft.

2.3 Das *p*-Phenylendiamin-Konzept (das *p*-PD-Konzept)

Dieses Konzept ist als Folge der Ergebnisse des Konzepts der phäomelaninartigen Vorläufer entstanden. Wenn der Substituent an C-7 im Fall der Derivate **VI, VII, X, XI** eine primäre Amino-Gruppe ist, verkörpern die Verbindungen "maskierte" *p*-Phenylendiamin-Derivate. Aufgrund dieser strukturellen Besonderheit sind sie als klassische heterocyclische Entwicklerverbindungen für oxidative Haarfärbesysteme zu betrachten. In Abb. 20 sind die Vertreter so gezeichnet, dass erkennbar wird, dass sie zu *p*-chinondiiminartigen Strukturen oxidierbar sind. Somit gleicht deren Wirkungsweise prinzipiell der der heutzutage verwendeten Entwickler (wie **1** und **2**, s. Abschnitt 1.3.3).

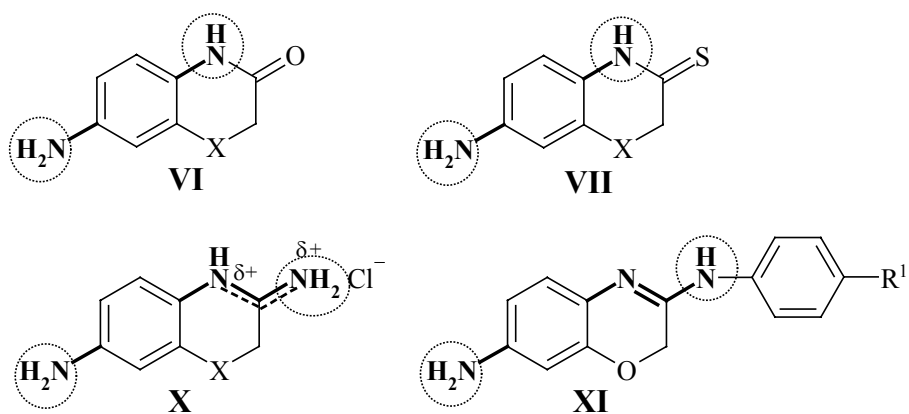
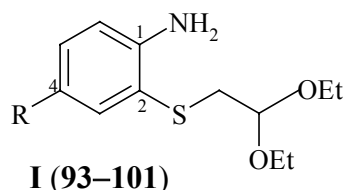


Abb. 20: Die Zielmoleküle im Rahmen des *p*-PD-Konzeptes (X = O, S).

Die Untersuchung der Reaktivität dieser Heterocyclen als Entwickler in Kombination mit unterschiedlicher Kupplern bildet eine wichtige Forschungsrichtung dieser Arbeit. Die Entwicklung einer optimalen Haarfärbetechnologie wurde ebenfalls angestrebt. Dabei war die Erzielung von Rot-, Violett- und Blautönen besonders erwünscht.

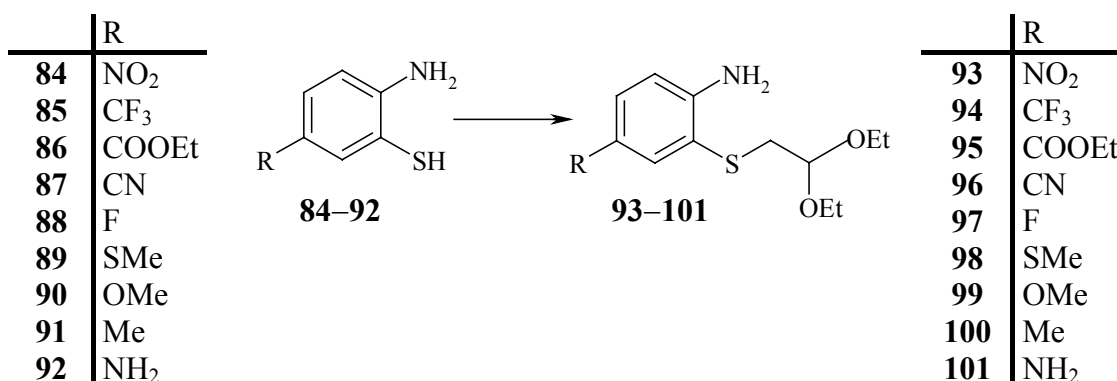
3 Synthetischer Teil

3.1 4-Substituierte 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline der allgemeinen Struktur I (93–101)



3.1.1 Synthesen von 93–101

Auf den ersten Blick sollten die Synthesen von **93–101** nicht schwierig sein, solange die als Startverbindungen erforderlichen 5-substituierten *o*-Aminothiophenole **84–92** zur Verfügung stehen.



Für funktionalisierte *o*-Aminothiophenole sind in der Literatur mehrere Herstellungsverfahren beschrieben; eine umfassende Übersicht über die möglichen Synthesewege liefert WARDELL.^[41] Trotz der Vielfalt an Synthesemöglichkeiten sind sie, bedingt durch ihre hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff, meist nur in schlechten Ausbeuten zugänglich. Reinigungsversuche führen infolge der raschen Autoxidation zu den korrespondierenden Disulfiden bzw. infolge Polymerisation zu erheblichen Ausbeuteverlusten.^[42] Außerdem sind die isolierten *o*-Aminothiophenole meistens nur schlecht handhabbar und wenig lagerbeständig. Um diese Probleme zu vermeiden, wurde auf eine *in situ* Herstellung von **84–92** zurückgegriffen.

Die Ringspaltung von Benzothiazolen mit Hydrazinhydrat wurde von BOGGUST und COCKER (1949)^[43a] zufällig beim Versuch, 6-Methoxycarbonylbenzothiazol mit Hydrazinhydrat in das entsprechende Hydrazid zu überführen, als Hauptreaktion entdeckt. Das Verfahren wurde danach

als Synthesemethode optimiert. Als Produkte erhielten die Autoren bei Durchführung der Reaktionen in siedendem Ethanol die entsprechenden Disulfide. Später veröffentlichten CHEDEKEL *et al.*^[42], dass die Spaltung auch unter milderen Bedingungen (Raumtemp., 12–16 h) und sogar in höheren Ausbeuten gelingt. Somit führten sie das obige Verfahren als eine äußerst milde Synthesemethode für funktionalisierte *o*-Aminothiophenole bzw. Disulfide ein. Eine Literaturrecherche zeigte, dass diese Methode in den letzten Jahren immer häufiger mit guten Ergebnissen angewandt wurde, wobei die erhaltenen *o*-Aminothiophenole zwar oft als Rohprodukte isoliert, aber ohne Reinigung unmittelbar weiter eingesetzt wurden.^[44, 45, 46] Somit stellt dieses Verfahren eine gute Wahl für die *in situ* Herstellung der *o*-Aminothiophenole **84–92** dar, unter der Bedingung, dass die Ringspaltung in Abwesenheit von Sauerstoff bzw. unter strenger N₂-Atmosphäre durchgeführt wird.

In dieser Arbeit erfolgt dementsprechend die Herstellung der 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline **93–98** als Eintopfsynthese (Syntheseweg I), wobei der erste Schritt die Ringspaltung von Benzothiazolen **76–80**, **83** mit Hydrazinhydrat in konz. ethanolischen Lösungen unter N₂ einbezieht; die erzeugten *o*-Aminothiophenole **84–89** werden *in situ* unmittelbar in weiteren Schritten in die gewünschten Produkte **93–98** übergeführt. Im Fall der Benzothiazole **81** und **82** verläuft die Ringspaltung schwierig und das entsprechende *o*-Aminothiophenol **90** bzw. **91** wurde als Disulfid **104** (Syntheseweg II) bzw. als Zn-Komplex **105** (Syntheseweg III) intermediär isoliert. Die Vertreter **99** und **100** wurden also über verschiedene Synthesesequenzen hergestellt. Die erste Sequenz, die Hydrazinolyse, bleibt jedoch gemeinsam. Für **101** wurde ebenfalls eine andere Syntheseroute (Syntheseweg IV) gewählt. Alle Synthesewege werden in Abschnitt 3.1.3 ausführlich diskutiert.

Nicht alle erforderlichen 6-substituierten Benzothiazole sind kommerziell erhältlich. Sie lassen sich aber relativ glatt aus den entsprechenden Benzothiazol-2-ylaminen synthetisieren.

3.1.1.1 Synthesen von 6-substituierten Benzothiazol-2-ylaminen **71–74**

6-Fluoro- (**68**), 6-Methoxy- (**69**) und 6-Methylbenzothiazol-2-ylamin (**70**) sind kommerziell erhältlich. Die Synthese von **71–74** gelingt durch Eintopfthiocyanierung aus den entsprechend *p*-substituierten Anilinen bei Raumtemp. in Ausbeuten von 43–87 % in Eisessig als Lösungsmittel (s. Abb. 21). Die Thiocyanierung *p*-substituierter Aniline stellt eine altbekannte Reaktion zur Herstellung von Benzothiazol-2-ylaminen dar; eine umfangreiche Übersicht über

die möglichen Thiocyanierungsverfahren liefert WOOD.^[47] In der vorliegenden Arbeit wurde nach einer Vorschrift von JIMONET *et al.*^[48] gearbeitet, wodurch auch **71–74** synthetisiert wurden. Dirhodan (SCN)₂ wurde *in situ* aus KSCN oder NaSCN und Br₂ unter dem Einsatz von einem Äquivalent Br₂ bzw. 3–4 Äquivalenten Alkalithiocyanat erzeugt (s. AAV 1). Die Herstellung von **71**, **72**, **74** erfolgte in 60–87 % Ausbeute (s. Abb. 21). Erwähnenswert ist die recht einfache Isolierung, wobei sich die Produkte nach Zugabe von kaltem Wasser und 28 %iger NH₃-Lösung in nahezu reiner Form als Feststoffe ausfällen lassen. Im Fall von **73** ist zur Reinigung Flash-Chromatographie erforderlich. Die Ausbeute an **73** beträgt 43 %.

3.1.1.2 Synthesen von 6-substituierten Benzothiazolen 77–82

Aus der Reihe der 6-substituierten Benzothiazole sind nur 6-Aminobenzothiazol (**75**) und 6-Nitrobenzothiazol (**76**) kommerziell erhältlich. Zur reduktiven Desaminierung der Benzothiazol-2-ylamine zu den entsprechenden Benzothiazolen standen zwei literaturbekannte Verfahren zur Verfügung. Beide Verfahren wurden in der vorliegenden Arbeit eingesetzt (s. Abb. 21). Die Methode A bedient sich des Isoamylnitrits (*i*AmONO) zur Abspaltung der Amino-Gruppe im nicht-wässrigen Milieu. Die Umsetzung wurde nach der Vorschrift von TSURUOKA *et al.*^[46] mit ca. 2.2 Äquivalenten Isoamylnitrit (*i*AmONO) in siedendem THF durchgeführt und lieferte die gewünschten Benzothiazole in Ausbeuten von 63–84 % (s. AAV 2; Tabelle 2). Die Reaktionsdurchführung ist unkompliziert.

Die Methode B, ein älteres Verfahren unter Verwendung von H₃PO₂ als Reduktionsmittel, impliziert eine mühsamere Durchführung und die erzielten Ausbeuten sind meist nur unter strenger Einhaltung der Arbeitsweise reproduzierbar. Nach Auflösen der Benzothiazol-2-ylamine in warmer konz. H₃PO₄ wird mit überschüssigem NaNO₂ bei –8 °C diazotiert; die in dieser Weise hergestellten sauren Diazoniumsalzlösungen werden unmittelbar bei 0 °C zu überschüssiger 50 %iger H₃PO₂ gegeben (s. Versuch 6.3.2.2). Die Synthesen wurden nach der Vorschrift von MYLARI *et al.*^[44] durchgeführt.

Die Derivate **77–83** sind alle literaturbekannt, jedoch stellt für **78** die in dieser Arbeit eingesetzte Methode B^[44] eine noch nicht beschriebene Synthesemethode dar. Für **82** ist Methode A ebenfalls neu, wobei eine bemerkenswerte Erhöhung der Literaturausbeuten von 33–55 % auf 84 % erzielt werden konnte (s. Tabelle 2).

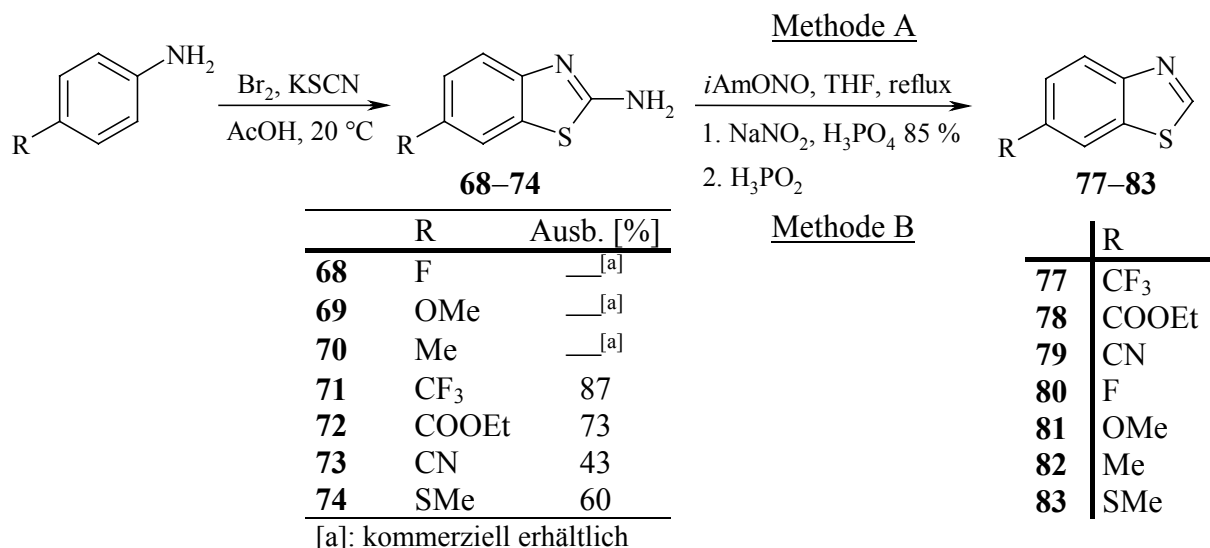


Abb. 21: Übersicht der Darstellung von Benzothiazol-2-ylaminen **71–74** und Benzothiazolen **77–83**.

Tabelle 2: Ausbeuten, Schmelzpunkte und Literaturdaten der synthetisierten Benzothiazole **77–83**.

Benzothiazol	R	Edukt	Methode	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Schmp. in Lit. [°C]
77	CF ₃	71	A	63	38–39	42 ^[44]
78	COOEt	72	B	68 ^[a]	60–61	61–62 ^[49]
79	CN	73	A	57	132	137–138 ^[46]
80	F	68	A	72	59	55–56 ^[50]
81	OMe	69	A	82	65–66	69.5–71 ^[51]
82	Me	70	A	84 ^[b]	Öl	Öl ^[52]
83	SMe	74	A	69	Öl	Feststoff ^{[46]; [c]}

[a]: nach MYLARI *et al.*^[44]; [b]: Ausbeuten in Lit. (Methode B): 55 %^[42]; 30 %^[45];

[c]: keine Angaben über Schmp.

3.1.1.3 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline **93–101**

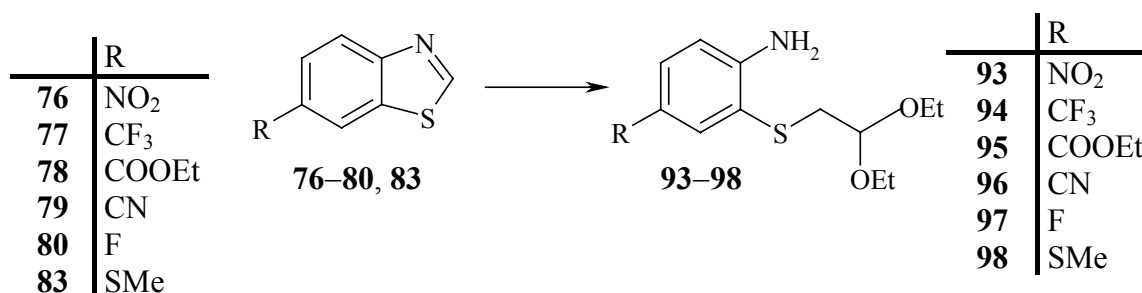
Damit die Synthese der *S*-Acetale^{a)} **93–101** gelingt, ist der Hydrazinolyse-Schritt entscheidend. Die literaturbekannten Vorschriften sind bezüglich des Typs und der Menge des eingesetzten Hydrazinhydrats bzw. der Reaktionstemperatur nicht einheitlich.

^{a)} Zur Vereinfachung wurde für die Zielmoleküle 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline **93–101** eine verkürzte Bezeichnung verwendet: *S*-Acetale.

CHEDEKEL *et al.*^[42] führen die Ringspaltung von Benzothiazolen mit einem großen Überschuss (ca. 40 Äquivalenten) an 85 %iger Hydrazinhydrat bei Raumtemp. durch. Die neueren Vorschriften verwenden 98–100 %iges Hydrazinhydrat (Monohydrat) in Mengen von ca. 7.5 Äquivalenten in siedendem Ethanol^[46] bzw. ca. 10 Äquivalenten bei Raumtemp. ebenfalls in Ethanol^[44, 45]. In der vorliegenden Arbeit erfolgen die Ringspaltungen ausschließlich mit 98 %igem Hydrazinhydrat in konz. ethanolischen Lösungen unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.

Die Ringspaltung mit 40–47 Äquivalenten Hydrazinhydrat gelingt zufriedenstellend im Fall von **76** (die Ausbeute an **93** über Syntheseweg I beträgt 69 %) bzw. weniger befriedigend, jedoch selektiv, im Fall von **75** (s. Abschnitt 3.4.1.2, S. 143). Die Übertragung derselben Vorschrift auf die Bezothiazole **78** und **81** führte zu unselektivem Verlauf der Ringspaltung und konsequentermaßen zu beträchtlichen Mengen an Nebenprodukten. Die Versuche wurden mit unterschiedlichen Eduktmengen allerdings unter Erzielung gleichfalls unbefriedigender Ergebnisse wiederholt. Offenbar schadet ein derartig großer Überschuss an Hydrazinhydrat im Fall dieser Benzothiazole. Dementsprechend erfolgen in dieser Arbeit die Hydrazinolysen mit 15 Äquivalenten Hydrazinhydrat (s. AAV 3 (i)) im Fall von **77–83** bei Raumtemp. sowie im Fall von **81** unter Rückfluss. Eine lange Reaktionszeit sollte vermieden werden, da die entstandenen *o*-Aminothiophenole, wie bereits erwähnt, eine hohe Tendenz zur Disulfidbildung aufweisen. Außerdem haben die im Rahmen der Hydrazinolysen durchgeführten Versuche gezeigt, dass sich eine ziemlich glatte Abspaltung nur in möglichst konz. ethanolischen Eduktlösungen (10–35 mL Ethanol) erreichen lässt. Große Mengen an Lösungsmittel sind nachteilig.

3.1.1.3.1 Synthesen von *S*-Acetalen **93–98** (Syntheseweg I)



Die Umwandlung der durch Hydrazinolysen *in situ* erzeugten *o*-Aminothiophenole **84–89** erfolgt unmittelbar und schrittweise in abs. DMSO bei Raumtemp. in Anlehnung an eine Vorschrift von

CHIOCCARA und NOVELLINO^[36] zur Synthese von **47** (s. Abschnitt 2.1.1): Nach Deprotonierung der *o*-Aminothiophenole mit metallischem Na, folgt die S_N2-artige *S*-Alkylierung mit BAD (s. AAV 3 ii, S. 211).

Bei der Optimierung der Alkylierungsreaktionen stellte sich die Frage, wie viele Äquivalente BAD erforderlich sind. Die Ausbeuten der vorgeschalteten Ringspaltungen und folglich die Mengen an den *in situ* erzeugten *o*-Aminothiophenolen konnten anhand vorhandener Literaturdaten annähernd bestimmt werden. Es zeigte sich, dass die durchgeführten Ringspaltungen nie quantitativ verliefen, sondern nur im Fall von **77** ein Maximum von 89 % erreichten.^[44] Überdies verkörpern die *o*-Aminothiophenole bifunktionelle Nucleophile. Angesichts der Anwesenheit der nucleophilen Amino-Gruppe erschien die Verwendung von äquimolarem BAD als problematisch. Das (überschüssige) BAD kann mit dem schon entstandenen Produkt unter Bildung von doppelt *S*- und *N*-alkylierten Produkten reagieren, welche keine Bedeutung als Farbstufen haben. Auf jeden Fall zeigt der Versuch 6.3.3.2, dass äquimolar eingesetztes BAD bei der Herstellung von **94** nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute führt: Die gesamte Ausbeute von **94** beträgt 48 % mit 0.6 Äquivalenten BAD und 40 % mit äquimolarem BAD, jeweils bezüglich auf die eingesetzte Menge von Benzothiazol **77**.

Die Alkylierungsschritte wurden teilweise auf Basis der Literaturdaten zur Ringspaltung der Benzothiazole und z. T. auf Basis selber durchgeführten Versuche ausgeführt und dementsprechend mit 0.6–1.0 Äquivalenten BAD geführt.

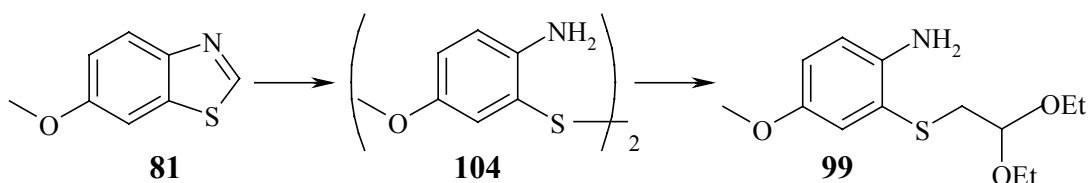
Die erzielten Ausbeuten an *S*-Acetalen **93–98** über die Eintopfsynthese (Syntheseweg I) betragen 32–81 %. Erwähnenswert ist, dass Syntheseweg I unerwartet exzellente Ergebnisse (81 %ige Ausbeute) im Fall der Herstellung von **98** lieferte. Die Ringspaltung von 6-(Methylmercapto)-benzothiazol (**83**) erfolgt hierbei selektiv unter hoher Ausbeute; der Alkylierungsschritt unter Verwendung von äquimolarem BAD bezogen auf die eingesetzte Menge von Benzothiazol **83** ebenfalls (s. Versuch 6.3.3.6). Dieses Ergebnis ist besonders überraschend bezüglich des sehr guten Verlaufs der Hydrazinolyse, wenn man es mit der unbefriedigenden Abspaltung von 6-Methoxybenzothiazol (**81**) vergleicht.

Es bleibt noch anzumerken, dass die *in situ* *S*-Alkylierung der *o*-Aminothiophenole **85–88** zur Herstellung der *S*-Acetale **94–97** via Syntheseweg I bei Raumtemp. und kurzen Reaktionszeiten (30–45 min) durchgeführt wurde. Natürlich stellt sich die Frage, ob längere Reaktionszeiten oder leicht höhere Temperaturen nicht zu höheren Ausbeuten führen würden. Die *o*-Aminothiophenole **85–88** tragen in ihrer 5-Stellung elektronenziehende Substituenten, welche

die Nucleophilie des Schwefelatoms herabsetzt. Eine Optimierung der Ausbeuten über den entwickelten Syntheseweg I war jedoch kein Ziel dieser Arbeit.

3.1.1.3.2 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-4-methoxyanilin (**99**) – Syntheseveruche;

Syntheseweg II



Die Ringspaltung von 6-Methoxybenzothiazol (**81**) verläuft nur mit mäßiger Ausbeute, wobei sich das Substrat in 57 %iger Ausbeute zurückgewinnen lässt. Dies ist auf die Anwesenheit der Methoxy-Gruppe (π -Donator) zurückzuführen, was zu einer Erhöhung der Elektronendichte an der 2,3-Doppelbindung ($C=N$) in **81** führt und daher die reduktive Spaltung benachteiligt (s. weiter den möglichen Mechanismus, Abb. 25). Obwohl von KATRITZKY *et al.*^[52] die Hydrazinolyse von **81** als eine glatt ablaufende Reaktion beschrieben ist, hat sie sich in der Praxis als schwierig und schlecht reproduzierbar erwiesen. Demnach lässt sich **81** unter Einwirkung von 42 Äquivalenten Hydrazinhydrat bei Raumtemp. nur unselektiv spalten. Dies lässt sich in den nach dem Alkylierungsschritt erhaltenen Produkten erkennen, wobei die Reaktionsmischung neben viel Edukt **81** und dem gewünschten *S*-Acetal **99** das Nebenprodukt **103** erhält, das sich vermutlich aus dem Spaltungsprodukt **102** bildet. **102** entsteht durch Spaltung *lediglich an der 2,3-Bindung*.^{a)} Die 1,2-Bindung bleibt dabei intakt. **103** wurde NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch nachgewiesen (Abb. 22). Das ¹H NMR-spektroskopisch ermittelte Mengenverhältnis **99** : **103** beträgt ungefähr 1 : 1. Eine flashchromatographische Trennung von **99** und **103** misslang aufgrund ähnlicher R_F -Werte. Als Fazit bleibt also, dass **99** durch Syntheseweg I nicht zugänglich ist.

^{a)} Die Spaltung durch Hydrazinhydrat von Benzothiazolen lediglich an der 2,3-Bindung ist bisher nicht in der Literatur erwähnt; literaturbekannt sind nur die Spaltung an der 1,2- und 2,3-Bindung unter Erhaltung von *o*-Aminothiophenolen bzw. die Spaltung lediglich an der 1,2-Bindung unter Einwirkung von $LiAlH_4$.^[53]

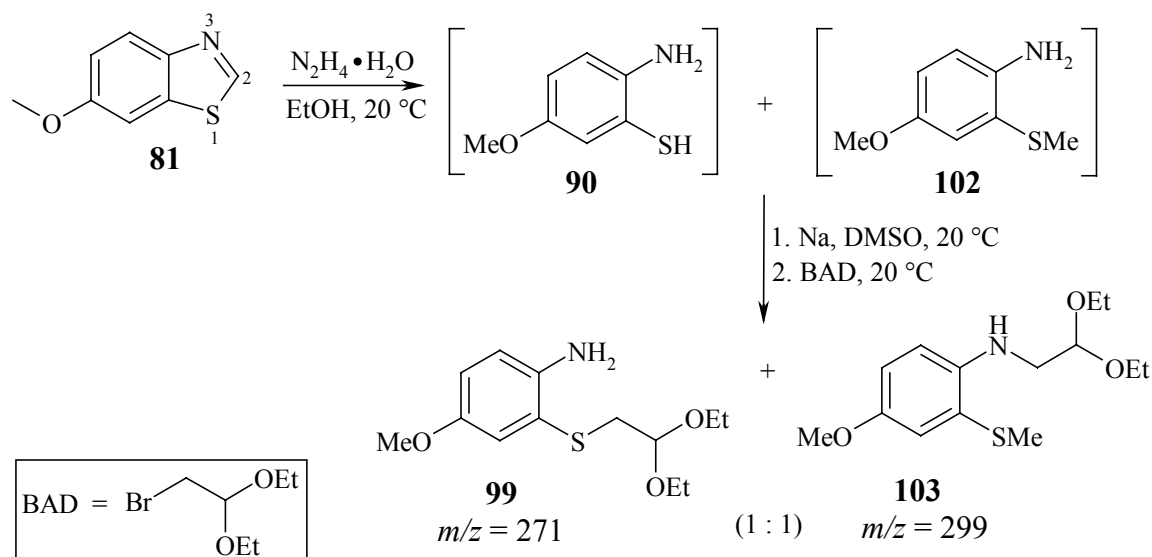
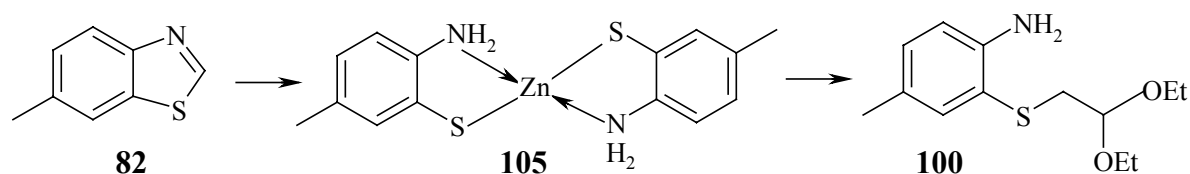


Abb. 22: Die unselektive Spaltung von **81** unter Verwendung von 42 Äquivalenten Hydrazinhydrat in ethanolischer Lösung bei Raumtemp.

Es blieb also als Alternative, das *o*-Aminothiophenol **90** in Form seines Disulfids **104** zu isolieren (Syntheseweg II). Eine Durchführung der Ringspaltung von **81** mit ca. 15 Äquivalenten Hydrazinhydrat in siedendem Ethanol und anschließende Oxidation des *in situ* erzeugten **90** unter Zufuhr von Luftsauerstoff bei Raumtemp. liefert **104** in 37 %iger Gesamtausbeute. Die Ringspaltung verläuft in diesem Fall selektiv, jedoch weist die erzielte Ausbeute darauf hin, dass viel Benzothiazol **81** sogar nach 12stündigem Sieden (!) unverändert bleibt. Die Ringspaltung von **81** wurde mehrfach durchgeführt, jedoch übersteigt ihre Ausbeute 37–38 % nicht (und kommt keinesfalls an 81 % heran, wie in Lit.^[52] angegeben). Weitere Reduktion von **104** mit NaBH₄ in siedendem THF und nachfolgendes Versetzen des *in situ* erzeugten *o*-Aminothiophenols **90** in abs. DMSO bei Raumtemp. schrittweise mit metallischem Na und BAD liefert das *S*-Acetal **99** in 29 %iger Gesamtausbeute (nicht optimiert).

3.1.1.3.3 Synthese von 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-4-methylanilin (**100**) (Syntheseweg III)

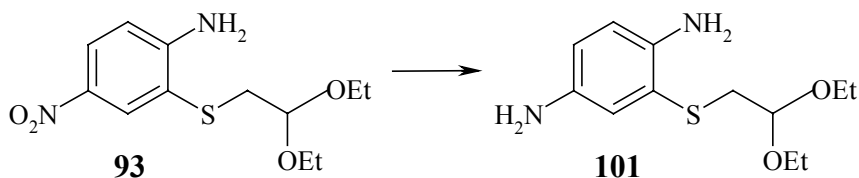


Im Fall von **82** verläuft die Ringspaltung selektiv. Trotzdem lässt sich das Substrat ebenfalls zurückgewinnen, was zu einer schwierigen Aufarbeitung führt. Man erhält nach der

Eintopfsynthese das gewünschte *S*-Acetal **100** im Gemisch mit **82**, wobei eine vollständige flashchromatographische Trennung dieser beiden öligen Komponenten aufgrund ihrer ähnlichen R_f -Werte nicht erzielt werden konnte. Eine Abtrennung des *in situ* entstandenen *o*-Amino-thiophenols **91** von nichtreagiertem **82** war daher vor dem Alkylierungsschritt mit Na/BAD erforderlich. Dies erfolgt in Form seines Zn-Komplexes **105**, welcher sich durch Zugabe konz. wässriger $ZnCl_2$ -Lösung zu einer konz. ethanolischen Lösung des nach dem Hydrazinolyseschritt abdestillierten Rückstandes gewinnen lässt. **105** wurde ohne weitere Reinigung in das Produkt **100** übergeführt: Seine Umsetzung in DMSO mit BAD (ca. 1.1 Äquivalente bezogen auf **82**) und nachfolgend mit konz. wässrigem NaOH bei Raumtemp. führt zu **100** in 63 %iger Gesamtausbeute (bezogen auf **82**; s. Versuch 6.3.3.8). Die Gesamtausbeute bezieht sich folglich auf vier Schritte (zwei Arbeitsgänge); damit ist sie recht befriedigend.

3.1.1.3.4 Synthese von 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-1,4-phenyldiamin (**101**)

(Syntheseweg IV)



101 lässt sich in fast quant. Ausbeute durch Reduktion des Nitroacetals **93** unter Verwendung von $NaBH_4/Pd-C$ 10% in wässrigem Methanol bei Raumtemp. gewinnen (Syntheseweg IV; Versuch 6.3.3.9). Der Versuch, **101** über Syntheseweg I zu gewinnen, schlug dagegen fehl. Die Ringspaltung von **75** verläuft, wie bereits erwähnt, mit mäßiger Ausbeute. Auch der *S*-Alkylierungsschritt hat sich als problematisch erwiesen, da erhebliche Trennprobleme aufgetreten sind. Eine Gesamtübersicht der Darstellung von *S*-Acetalen **93–101** über Synthesewege I–IV erfolgt in Abb. 23. Die für einzelnen Synthesesequenzen erhaltene Ausbeuten sind ebenfalls der Abb. 23 zu entnehmen.

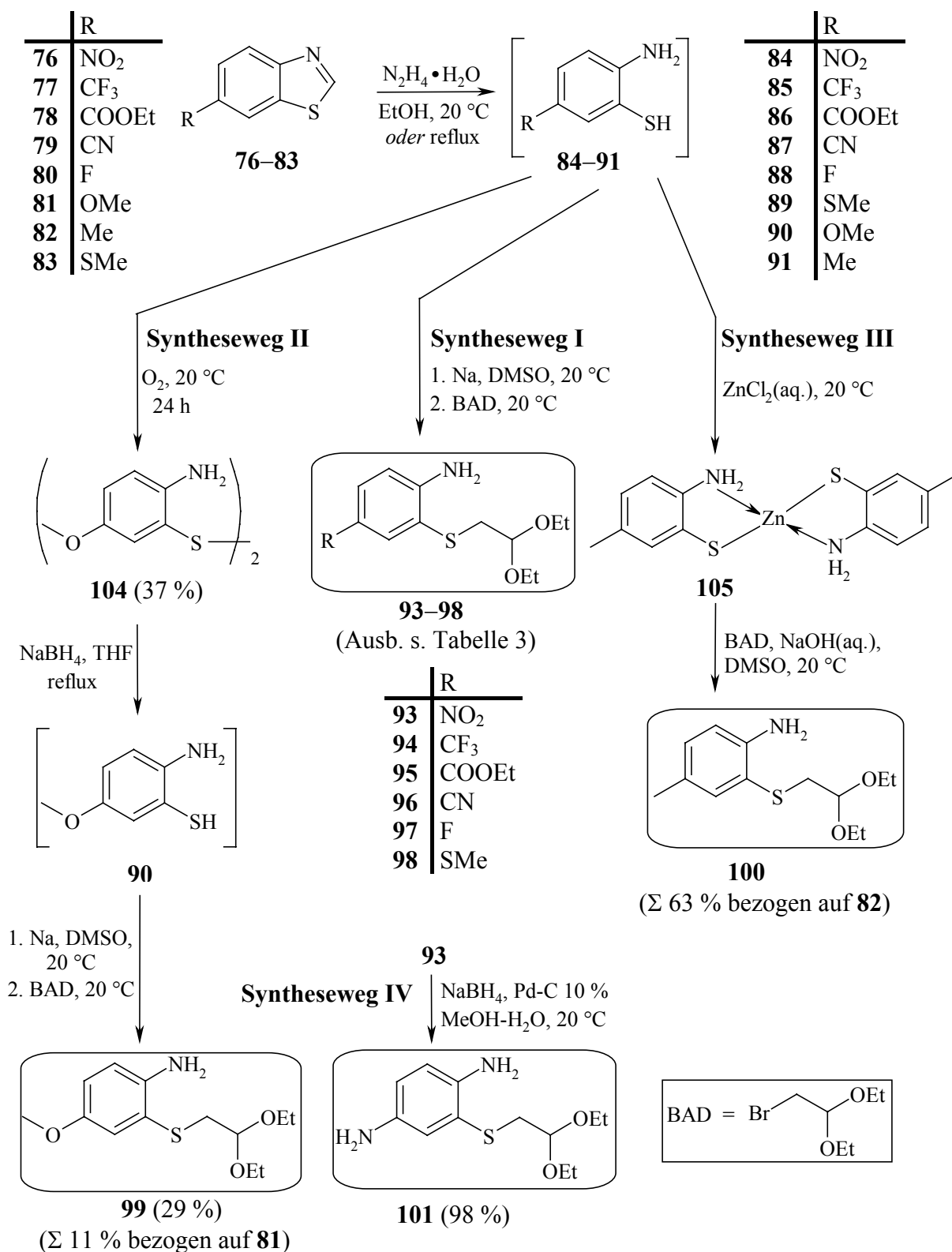


Abb. 23: Gesamtübersicht der Synthesewege zur Herstellung der 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline **93–101**.

Die eingesetzten Synthesewege und die dazugehörige Ausbeuten bzw. Gesamtausbeuten von **93–101** sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Ausbeuten bzw. Gesamtausbeuten der über die Synthesewege I–IV synthetisierten 4-substituierten 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline **93–101**.

<i>S</i> -Acetal	R	Syntheseweg	Edukt	Ausb./Gesamtausb. [%]
93	NO ₂	I	76	69 ^[a]
94	CF ₃	I	77	48 ^[a]
95	COOEt	I	78	35 ^[a]
96	CN	I	79	35 ^[a]
97	F	I	80	32 ^[a]
98	SMe	I	83	81 ^[a]
99	OMe	II	81	Σ 11 ^[a]
100	Me	III	82	Σ 63 ^[a]
101	NH ₂	IV	93	98

[a]: bezogen auf das entsprechende Benzothiazol.

Die Gesamtausbeuten bezogen jeweils auf die kommerziell erhältliche Startverbindung und ausgewählte Daten von **93–101** fasst Tabelle 4 zusammen.

Tabelle 4: Gesamtausbeuten und ausgewählte Daten der synthetisierten 4-substituierten 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline **93–101**.

<i>S</i> -Acetal	R	Gesamtausbeute [%]	Schmp. [°C]
93	NO ₂	Σ 69 ^[a]	38–39 ^[j]
94	CF ₃	Σ 26 ^[b]	gelbliches Öl
95	COOEt	Σ 17 ^[c]	farbloses Öl
96	CN	Σ 9 ^[d]	gelbes Öl
97	F	Σ 23 ^[e]	gelbliches Öl
98	SMe	Σ 34 ^[f]	orangefarbenes Öl
99	OMe	Σ 9 ^[g]	dunkelrotes Öl
100	Me	Σ 53 ^[h]	gelbliches Öl
101	NH ₂	Σ 68 ^[i]	hellbraunes Öl

[a]: bezogen auf **76**; [b]: bezogen auf 4-Trifluormethyl-anilin; [c]: bezogen auf 4-Amino-benzoesäureethylester; [d]: bezogen auf 4-Aminobenzonitril; [e]: bezogen auf **68**; [f]: bezogen auf 4-Methylmercapto-anilin; [g]: bezogen auf **69**; [h]: bezogen auf **70**; [i]: bezogen auf **76**; [j]: orangefarbene Platten.

3.1.1.3.5 Mechanistische Betrachtungen

Der Mechanismus der Ringspaltung von Benzothiazolen mit Hydrazinhydrat ist von BOGGUST und COCKER^[43a] postuliert worden. Die Autoren schlagen einen zweistufigen Mechanismus vor, wobei im ersten Schritt die Benzothiazole zu Benzothiazolinen **106** reduziert werden, welche im zweiten Schritt zu den entsprechenden *o*-Aminothiophenolen hydrolysiert werden. Wie die Hydrolyse im Detail abläuft, ist bisher noch nicht geklärt.

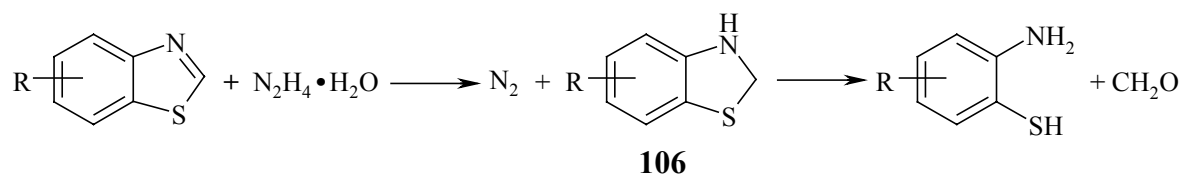


Abb. 24: Nach BOGGUST und COCKER^[43a] Ringspaltung der Benzothiazole.

Allerdings wurde Formaldehyd während der Reaktion nicht detektiert.^[43a] Außer dem Disulfid haben die Autoren einen hygroskopischen stickstoffhaltigen Feststoff isoliert, welcher ein Benzyliden-Derivat liefert. Beide Verbindungen wurden jedoch strukturell nicht identifiziert.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Ringspaltung durch Elektronenübertragung abläuft, wobei das Hydrazinhydrat als Reduktionsmittel fungiert oder ob sie eher eine Hydrazinolyse darstellt. Die in dieser Arbeit durchgeführten Ringspaltungen deuten darauf hin, dass die Effizienz und z. T. auch die Selektivität (s. Abb. 22) der Ringspaltung stark abhängig von der Art der Reste R sind. Elektronenziehende Gruppen begünstigen die Ringspaltung, starke π -Donatoren dagegen nicht. Dies spricht für einen nucleophilen Angriff des Hydrazinhydrats an die 2,3-Doppelbindung im ersten Schritt, wobei die Elektronendichte am C-2-Kohlenstoffatom von wesentlicher Bedeutung ist. Für einen radikalischen Ablauf der Spaltung wäre die Art der Reste R eher unbedeutsam. Die Umwandlung der entstandenen 2-Hydrazinobenzothiazoline **107** könnte prinzipiell über zwei Wege verlaufen (Abb. 25): Einen wasserassistenten Weg (Weg I) bzw. einen durch Hydridübertragung ablaufenden Weg (Weg II) unter Bildung von Benzothiazolinen **106** und Diazen, das weiter hauptsächlich in N_2 , H_2 und N_2H_4 zerfällt. Die weitere Spaltung von **106**, welche BOGGUST und COCKER^[43a] als Hydrolyse (s. oben) bezeichnen, verläuft vermutlich nach einem ionischen Mechanismus. Ringspaltung der Benzothiazoline **106** mit Hydrazinhydrat oder H_2O ist jedoch in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Gemäß Weg I läuft die Ringspaltung unter Bildung vom niedrigschmelzenden Formylhydrazin (**108**; Schmp. $54\text{ }^{\circ}\text{C}$ ^[43b]) im letztem Schritt. Aufgrund des überschüssigen Hydrazinhydrats kann sich weiter das Hydrazon **109** bilden. **108** bzw. **109** oder ein Gemisch beider Verbindungen könnte jeweils der von BOGGUST und COCKER^[43a] beschriebene stickstoffhaltige Feststoff sein

(s. o.), **109** ist jedoch in der Literatur bisher nicht beschrieben. Andererseits erklärt der Weg I nicht die von BOGGUST und COCKER^[43a] während der Reaktion beobachtete Gasentwicklung. Da in der vorliegenden Arbeit die Ringspaltungen mit kleinen Mengen an Benzothiazolen (ca. 49 mmol) durchgeführt wurden, konnte die Gasentwicklung nicht bestätigt werden.

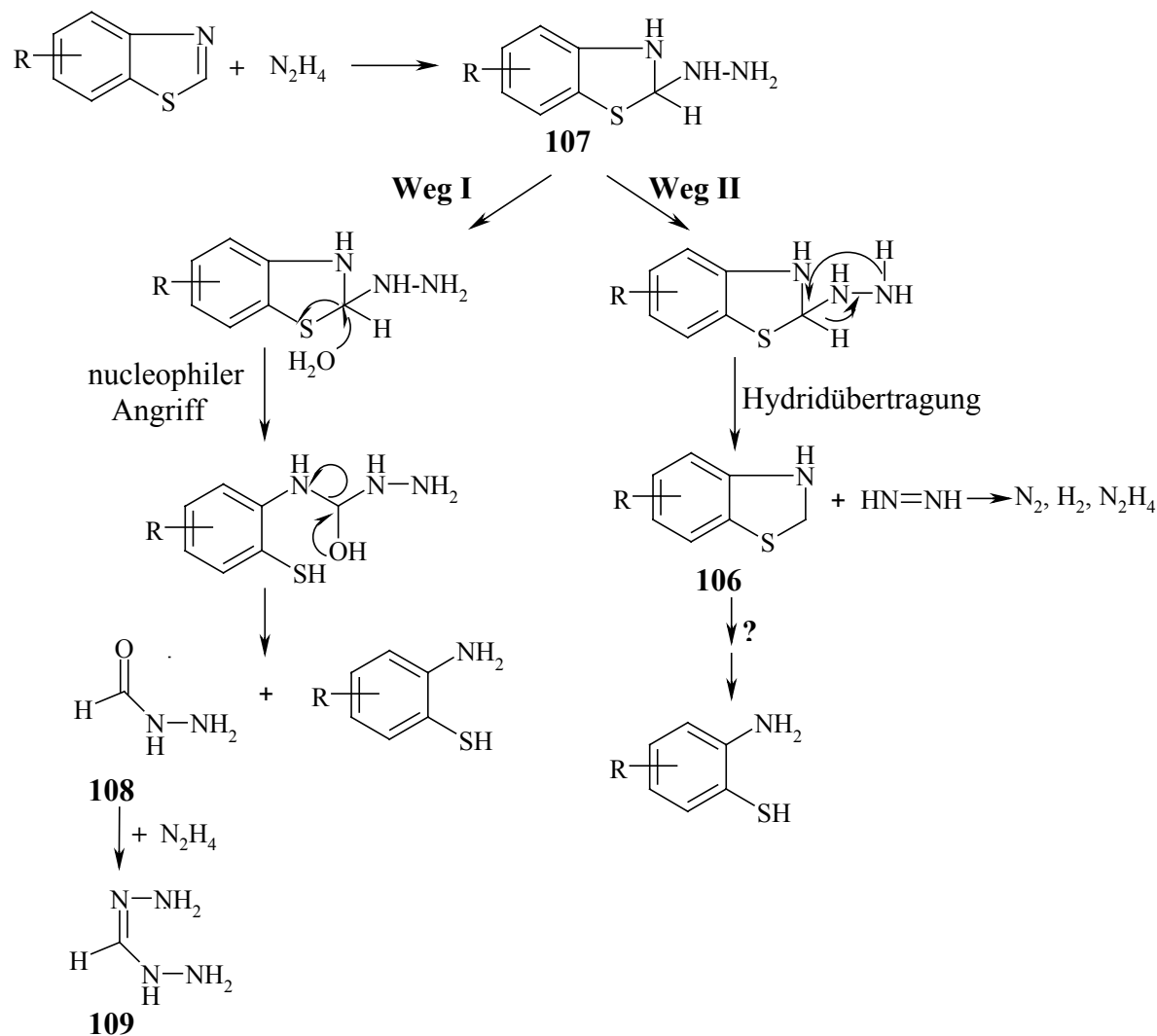


Abb. 25: Mögliche Mechanismen für Ringspaltung der Benzothiazole mit Hydrazinhydrat.

Der Weg II könnte die Gasentwicklung erklären, jedoch bleibt der Fortschritt der Ringspaltung nach der Bildung von **106** zweideutig. Fazit ist, dass die Ringspaltung im ersten Schritt über **107**, unabhängig vom weiteren Verlauf, abläuft. Das Hydrazinhydrat agiert eher als Nucleophil und daher wurde in dieser Arbeit das Verfahren auch als Hydrazinolyse betrachtet und dementsprechend bezeichnet.

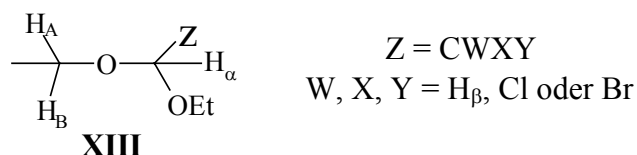
3.1.2 Ausgewählte Eigenschaften von 93–101

Die *S*-Acetale **93–101**, mit Ausnahme des niedrigschmelzenden **93**, stellen farblose bis dunkelrotfarbene Öle dar. **101** weist eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff auf und **99** ist ebenfalls oxidationslabil, allerdings weniger als **101**; in beiden Fällen tritt Dunkelfärbung auf. Die anderen Derivate sind jedoch gut lagerbeständig.

3.1.2.1 NMR-spektroskopische Betrachtungen von 93–101

Die ^1H NMR-Spektren von **93–101** zeichnen sich durch komplexe Signale in der aliphatischen Region (s. Tabelle 5) infolge der Nichtäquivalenz der Methylenprotonen der Ethoxy-Gruppen aus. Die geminalen H-Atome sind diastereotop (unterschiedlich magnetisch abgeschirmt in jedem Konformer; daher können sie auch nicht durch rasche Rotation um die Bindung C(1'')-O äquivalent werden) und das C-1''-Kohlenstoffatom stellt ein prochirales Zentrum dar (s. unten als gewähltes Beispiel das *S*-Acetal **96**); die Verbindungen **93–101** als Ganzes sind jedoch achiral. Für die Ethylgruppen ist dementsprechend ein Spektrum vom Typ ABX_3 zu erkennen: Zwei Dubletts von Quartetts, jeweils acht Linien, wobei jedes Dublett zwei Protonen entspricht (unten im Fall von **96** abgebildet). Die vier Methylenprotonen der Ethylgruppen sind paarweise magnetisch äquivalent. Die ^1H NMR-Befunde lassen sich besser bei Betrachtung der Struktur von *O*-Acetal **125** im Kristall verstehen (s. Abb. 30, S. 57).

Die Nichtäquivalenz der Methylenprotonen in Diethylacetalen der allgemeinen Struktur **XIII** (s. u.) ist seit langem bekannt^[54, 55] (das klassische Beispiel ist Acetaldehyddiethylacetal) und ist demnach auch in den ^1H NMR-Spektren von BAD bzw. CAD zu erkennen.



Die magnetische Nichtäquivalenz der Acetale **XIII** spiegelt sich in den Protonenspektren der Verbindungen wider. Der Einfluss der substituierenden Z-Gruppe auf die spektralen Parameter ist von RATTET und GOLDSTEIN^[55] detaillierter untersucht worden; ihre Studien liefern u. a. Korrelationen zwischen der Elektronegativität der Z-Gruppe und der Differenz der chemischen Verschiebungen der geminalen H-Atome.

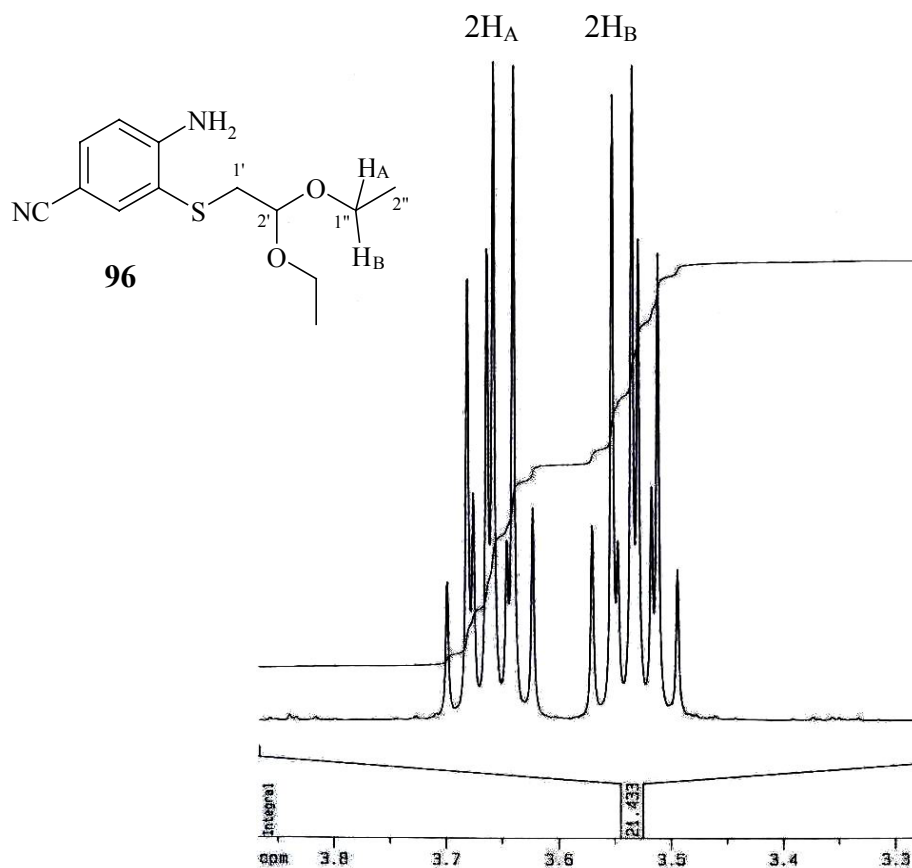


Abb. 26: ABX₃ Spektrum der Methylenprotonen H_A und H_B des *S*-Acetals **96** (Messfrequenz: 400.1 MHz, CDCl₃).

Die *S*-Acetale **93–101** besitzen die Struktur **XIII** mit Z = CH₂-S-Ar. Während im Falle von BAD die beiden Dubletts von Quartetts mit $|\Delta\nu_{\text{H}_A, \text{H}_B}| = 6.52 \text{ Hz}$ ($\Delta\delta = 0.11 \text{ ppm}$) und $|^2J_{\text{H}_A, \text{H}_B}| = 9.3 \text{ Hz}$ bei einer Messfrequenz von 60 MHz z. T. überlappen,^[55] liefern die *S*-Acetale **93–101** ausschließlich getrennte Dubletts von Quartetts bei einer Messfrequenz von 400.1 MHz. Getrennte Signale sind auch bei 200.1 MHz im Fall der *S*-Acetale **93–101** zu beobachten; dagegen steigt im Fall von BAD der Überlappingsgrad jedoch unter Einhaltung des Spinsystems ABX₃ mit steigender Messfrequenz. Der höhere Nichtäquivalenzgrad der Methylenprotonen in *S*-Acetalen **93–101** im Vergleich zu den Acetalen **XIII** mit aliphatischem Gerüst war zu erwarten; die strukturell anspruchsvollere Z-Gruppe: Z = CH₂-S-Ar erhöht die molekulare Asymmetrie von **93–101** (s. die Röntgenstruktur von **125** in Abb. 30, S. 57).

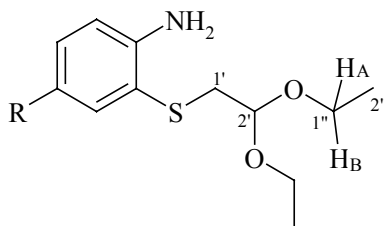
Die von RATTET und GOLDSTEIN^[55] erhaltenen Kopplungskonstanten zwischen den Methylenprotonen und Methylprotonen der Ethylgruppen von ca. 7 Hz im Fall der untersuchten Acetale **XIII** finden sich ebenfalls bei den Derivaten **93–101**. Weiterhin sind die o. a. J_{vic} -Kopplungskonst., analog zu den Acetalen **XIII**, für H_A und H_B gleich und die J_{gem} -Kopplungskonst. weisen ähnliche Werte von 9.3–9.4 Hz auf. Jedoch ist im Fall von **93–101**

eine viel größere Differenz zwischen den Resonanzfrequenzen der geminalen H-Atome $|\Delta\nu_{\text{HA,HB}}|$ (von ca. 50 Hz) als im Fall der Acetale **XIII** mit aliphatischen Gerüst zu erkennen. Der höheren Nichtäquivalenzgrad der Methylenprotonen in *S*-Acetalen **93–101**, welcher auf Basis struktureller Überlegungen postuliert werden kann, bestätigt sich hierdurch.

Die entsprechenden Signale für C-1"-Kohlenstoffatome liegen in den ^{13}C NMR-Spektren der *S*-Acetale **93–101** bei ca. 62 ppm (s. Tabelle 5).

Weitere charakteristische Signale in den ^1H NMR-Spektren der *S*-Acetale **93–101** sind den 1'-H-Thiomethylenprotonen in der Region 2.87–2.97 ppm und dem 2'-H-Methinproton in der Region 4.49–4.61 ppm zuzuordnen. Die entsprechenden ^{13}C -Signale für die C-1'- und C-2'-Kohlenstoffatome liegen bei ca. 38 ppm und ca. 101 ppm (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten ([ppm]) der *S*-Acetale **93–101**.



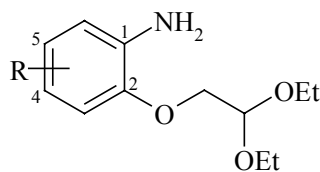
Acetal ^[a]	R	$\delta(1''\text{-H}_\text{A})^{[d]}$	$\delta(1''\text{-H}_\text{B})^{[d]}$	$\delta(1'\text{-H})$	$\delta(2'\text{-H})$	$\delta(\text{C-1}'')$	$\delta(\text{C-1}')$	$\delta(\text{C-2}')$
93 ^[b]	NO ₂	3.57	3.44	2.87	4.51	61.9	37.7	101.1
94 ^[b]	CF ₃	3.67	3.55	2.97	4.60	61.8	37.9	101.1
95 ^[b]	COOEt	3.66	3.53	2.95	4.57	61.8	38.1	101.3
96 ^[b]	CN	3.66	3.53	2.93	4.57	61.9	37.9	101.3
97 ^[c]	F	3.64	3.52	2.97	4.61	62.1	38.2	102.4
98 ^[b]	SMe	3.63	3.51	2.93	4.57	61.7	38.0	101.4
99 ^[b]	OMe	3.63	3.51	2.96	4.57	61.6	30.9	101.4
100 ^[c]	Me	3.62	3.51	2.90	4.57	62.0	38.5	102.4
101 ^[b]	NH ₂	3.56	3.44	2.87	4.49	61.6	37.9	101.4

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: gemessen in CDCl₃; [c]: gemessen in [D₆]Aceton; [d]: als Spektrum 1. Ordnung angenähert.

3.1.2.2 Massenspektren von 93–101

In den EI-Massenspektren von **93–101** wird der Basispeak bei $m/z = 103$ registriert. Das entspricht dem $[\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+=\text{CH-O-C}_2\text{H}_5]$ -Ion, welches durch α -Abspaltung der Diethoxy-ethyl-Gruppe entsteht. Durch weitere Zerfallsreaktionen (Ethylen-Eliminierung) des obigen Ions treten Signale bei $m/z = 75$ und $m/z = 47$ mit abnehmenden Intensitäten auf. Dieses Fragmentierungsmuster ist in allen Spektren zu finden.

3.2 4- und 5-Substituierte 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline der allgemeinen Struktur IV (125–132)



IV (125–132)

3.2.1 Synthesen von 125–132

Die *o*-Aminophenole stellen ambidente Nucleophile dar, deren selektive *O*-Alkylierung sich wegen der ausgeprägten Nucleophilie der Amino-Gruppe als schwierig erweist. Eine Eintopfsynthese (Syntheseweg I) der Zielmoleküle aus *o*-Aminophenolen wird in der vorliegenden Arbeit nur zur Herstellung von **125** und **126** eingesetzt, wobei die Nucleophilie der Amino-Gruppe in den Edukten **110** und **111** durch die Nitro-Gruppe herabgesetzt wird.

Die Reaktivitätskonkurrenz zwischen den Hydroxy- und Amino-Gruppe in *o*-Aminophenolen lässt sich durch Verwendung der *o*-Nitrophenole als Ausgangsverbindungen vermeiden. Die Synthese der *O*-Acetale^{a)} **127–132** erfolgt demnach zweistufig aus den korrespondierenden *o*-Nitrophenolen **113–118** (Syntheseweg II). Deren *O*-Alkylierung in basischem Milieu mit BAD führt zu den Nitroacetalen **119–124**, welche sich in einem zweiten Schritt zu den gewünschten *O*-Acetalen unter milden Bedingungen und hohen Ausbeuten reduzieren lassen.

Eine alternative mehrstufige Syntheseroute bezieht die Blockierung der Amino-Gruppen gefolgt von *O*-Alkylierung der geschützten *o*-Aminophenole mit BAD im basischen Milieu und abschließendes Entschützen der Amino-Gruppen mitein. Die Auswahl an Schutzgruppen ist jedoch aufgrund der säurenlabilen Acetal-Gruppen in den Endprodukten stark eingeschränkt. Außerdem ist, wie weiter unten diskutiert, der Versuch, **132** über diese Route zu synthetisieren, wegen der Tendenz des geschützten *o*-Aminophenols zu innerer Cyclisierung gescheitert. Syntheseveruche über diese Route beschränken sich in dieser Arbeit daher auf **132**.

Alle Synthesewege werden in den weiteren Abschnitten ausführlich diskutiert. Eine Gesamtübersicht der eingesetzten Synthesewege I und II erfolgt in Abb. 27.

^{a)} Zur Vereinfachung wurde für die Zielmoleküle 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline **125–132** eine verkürzte Bezeichnung verwendet: *O*-Acetale.

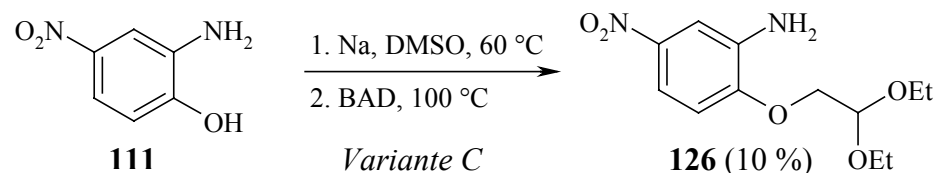
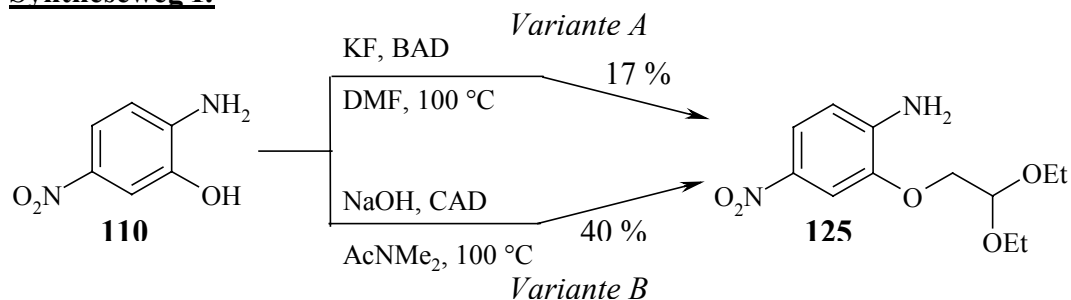
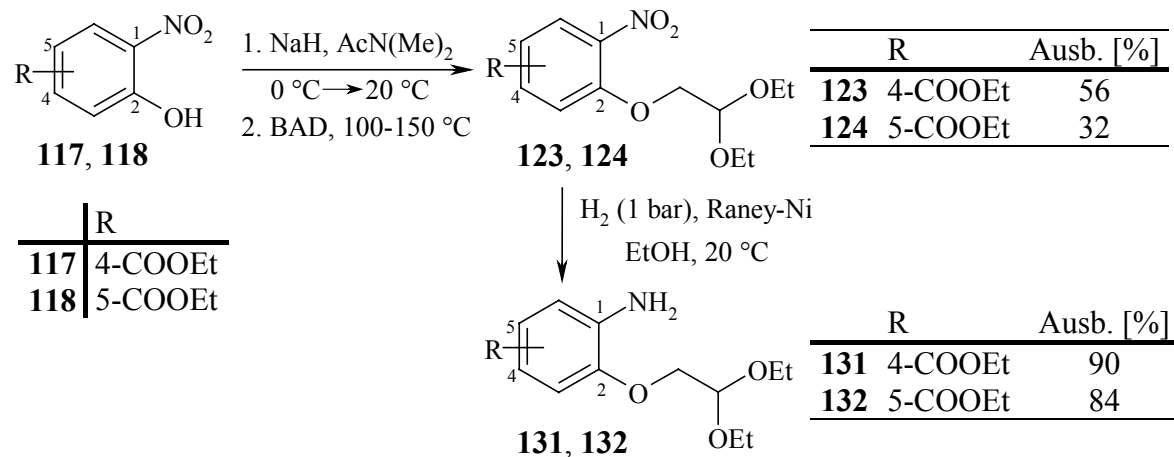
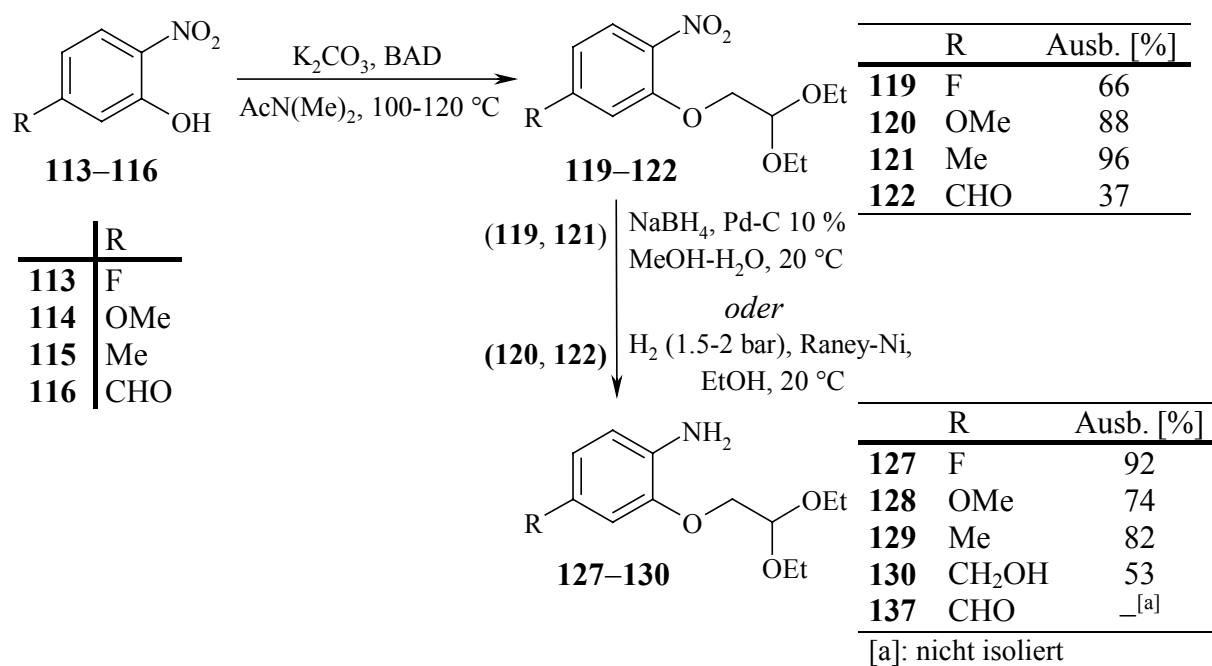
Syntheseweg I:**Syntheseweg II:**

Abb. 27: Gesamtübersicht der Darstellung von 4- und 5-substituierten 2-(2,2-Diethoxyethoxy)-anilinen **125–132**.

Die Bezifferung der Verbindungen erfolgt in diesem Kapitel (einschließlich Abb. 27) nicht immer IUPAC-konform; die gewählte Bezifferung ermöglicht Vergleichbarkeit jeweilig zwischen den Stellungsisomeren bzw. eine einheitliche Bezifferung in der Reihe der Zielmoleküle **125–132**.

3.2.1.1 Nitroacetale **119–124**

3.2.1.1.1 Synthesen von **119–124**

Außer **117**, sind die für die Synthese der Nitroacetale erforderlichen *o*-Nitrophenole **113–116** und **118** kommerziell erhältlich. **117** lässt sich durch Veresterung von 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure mit Ethanol in 94 %iger Ausbeute herstellen (s. Versuch 6.4.7.1). Die *O*-Alkylierung von **113–116** mit BAD (1.5–1.6 Äquivalenten) zu den entsprechenden Nitroacetalen **119–122** gelingt glatt bei 100–120 °C (*unter 100 °C findet die Reaktion nicht statt*) in abs. AcNMe₂ als Reaktionsmedium, wobei lange Reaktionszeiten (24–60 h) bedingt durch die geringe Reaktivität der Phenolate erforderlich sind. Die erzielten Ausbeuten betragen 37–96 % (s. Abb. 27). Aus der Reihe der üblicherweise verwendeten polaren aprotischen Lösungsmittel wurde infolge seiner geringeren Toxizität und seiner höheren Stabilität AcNMe₂ eingesetzt. Als Base fungiert wasserfreies K₂CO₃ (2 Äquivalente).

In der Reihe der *o*-Nitrophenole **113–116** hat sich die *O*-Alkylierung lediglich im Fall von **116** als problematisch erwiesen. Der Anteil der von der Aldehydgruppe ausgelösten Kondensationsnebenreaktionen lässt sich durch den Einsatz geringerer Überschüsse an Base vermindern. Verwendung von nur 1.2 statt 1.5 Äquivalenten Base führt zu einer Erhöhung der Ausbeute von 24 % zu 37 %. Jedoch bleibt die erhaltene 37 %ige Ausbeute weiterhin unbefriedigend, vor allem aufgrund der hohen Kosten von **116**.

Versuche, das *o*-Nitrophenol **118** unter variierten Bedingungen bzw. sein Kaliumsalz **133** in das Nitroacetal **124** zu überführen, scheiterten oder führten zu recht niedrigen Ausbeuten. Durch die elektronenziehende *p*-positionierte Ethoxycarbonylgruppe vermindert sich die Reaktivität des entsprechenden Phenoxids erheblich, so dass kaum Produkt bei 100–120 °C entsteht.

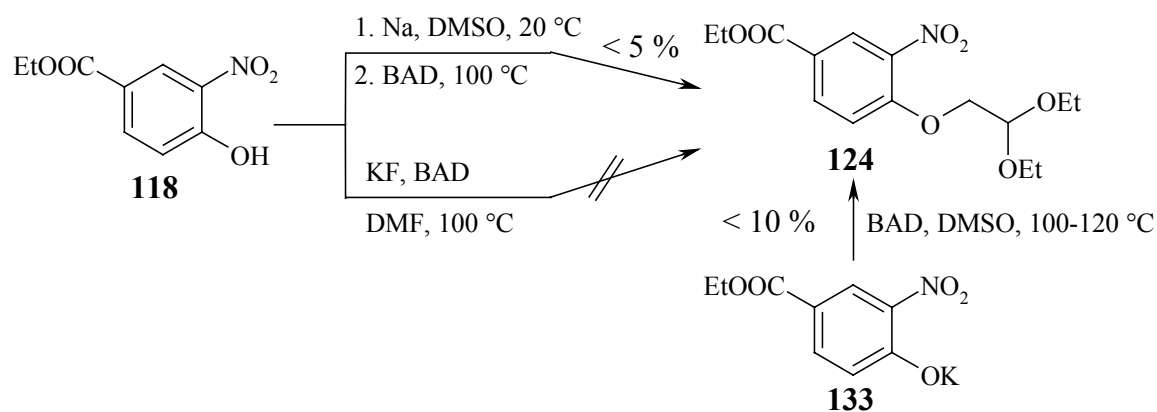


Abb. 28: Gescheiterte Umwandlung von **118** bzw. **133** in **124**.

Als Alternative zu **118** wurde das analoge *o*-Aminophenol **112** als Ausgangsverbindung mit der Absicht gewählt, **126** über mehrere Stufen herzustellen. Demnach führt die Reaktion von **112** mit Chlorameisensäurebenzylester und Pyridin als Co-Reagens^[56] in 43 %iger Ausbeute zum als Benzylcarbamat (NH-Z) *N*-geschützten *o*-Aminophenol **134**. Seine selektive *O*-Alkylierung zu **135** mit BAD im basischen Milieu unter den üblichen Bedingungen misslang. Aufgrund der Tendenz von **134** im basischen Milieu zu intramolekularer S_N2-Cyclisierung entsteht als Hauptprodukt das Benzoxazolinon-Derivat **136**; das erhaltene Gemisch von **135** und **136** (Hauptprodukt) lässt sich mittels Flash-Chromatographie nicht trennen. Beide Komponenten wurden jedoch NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch nachgewiesen.

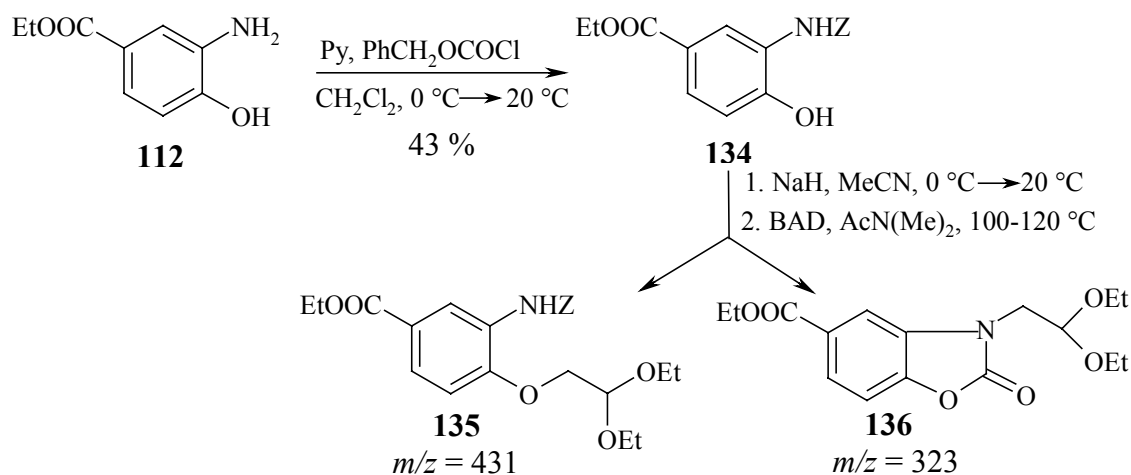


Abb. 29: Misslungene Syntheseroute zu **126** bei Verwendung von **112** als Ausgangsverbindung.

Das Scheitern dieser Syntheseroute zwang dazu, den schon probierten Syntheseweg I unter geänderten Bedingungen erneut durchzuführen. Wie in Abb. 27 gezeigt, gelingt die Herstellung von **124** in 32 %iger Ausbeute erst bei 150 °C in AcNMe₂. Dieses Ergebnis wurde nach 48 h Reaktionszeit erhalten. Als Base diente NaH (im geringen Überschuss eingesetzt). Die gleiche Vorschrift lässt sich mit höherer Ausbeute (56 % nach 60 h Reaktionszeit) schon bei 100–120 °C

auf **117** übertragen. Die Darstellung der Nitroacetale **119–124** mit den erhaltenen Ausbeuten ist in Abb 27 (S. 48) veranschaulicht.

3.2.1.1.2 Ausgewählte Eigenschaften von **119–124**

Mit Ausnahme von **124**, einem niedrigschmelzenden gelben Feststoff, stellen die Nitroacetale **119–123** gelb- bis orangefarbene Öle (im Fall von **119** relativ flüchtig), dar. **122** lässt sich in reiner Form nur beschränkte Zeit lagern; nach Monaten verliert es seinen Ölzustand, wird fest und es tritt Schwarzfärbung auf. Die anderen Derivate sind allerdings sehr gut lagerbeständig.

Die in ^1H NMR-Spektren von **93–101** beobachtete Nichtäquivalenz der Methylenprotonen der Ethoxy-Gruppen tritt ebenfalls in der Reihe der Nitroacetale **119–124** auf, wobei analoge Spektren vom Typ ABX_3 in der Region 3.44–3.67 ppm zu erkennen sind. **119–124** zeichnen sich durch zu **93–101** nahezu gleiche spektrale Parameter ($|\Delta\nu_{\text{HA,HB}}|$, J_{gem} - und J_{vic} -Kopplungskonst., s. S. 44 f) aus. Daraus lässt sich schließen, dass der Ersatz des Schwefelatoms durch ein Sauerstoffatom keine ausgeprägte Änderungen bezüglich des Nichtäquivalenzgrads der diastereotopen Methylenprotonen hervorruft. Dieselbe Schlussfolgerung gilt für die Einführung der stark elektronenziehenden Nitro-Gruppe anstatt der Amino-Gruppe in die Moleküle.

Tabelle 6: Ausgewählte Daten der Nitroacetale **119–124**.

Nitroacetal ^[a]	R	Schmp. [°C]	$\delta(1''\text{-H}_\text{A})$ ^[e] [ppm]	$\delta(1''\text{-H}_\text{B})$ ^[e] [ppm]	$\delta(\text{C-}1'')$ [ppm]
119 ^[b]	4-F	gelbliches Öl	3.73	3.60	63.9
120 ^[c]	4-OMe	hell oranges Öl	3.79	3.68	63.6
121 ^[b]	4-Me	gelbes Öl	3.80 ^[f]	3.67 ^[f]	63.6
122 ^[b]	4-CHO	gelbes Öl	3.81	3.67	63.7
123 ^[c]	4-COOEt	gelbes Öl	3.78	3.65	63.6
124 ^[b]	5-COOEt	63–65 ^[d]	3.81	3.67	64.0

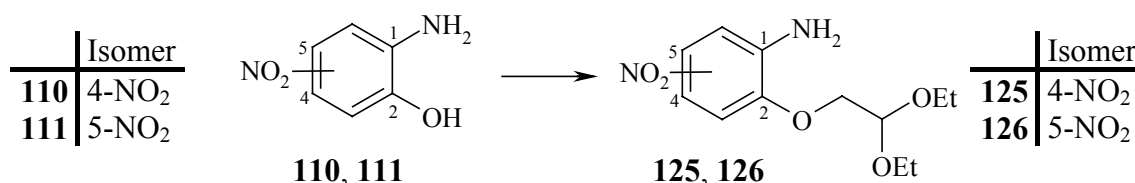
[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: in CDCl_3 ; [c]: in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$; [d]: gelber Feststoff;
[e]: als Spektrum 1. Ordnung angenähert; [f]: geringfügige Abweichungen möglich wegen der Überlappung der Ethoxy-Signale von **121** mit den Ethoxy-Signalen der im Produkt enthaltenen acetalhaltigen Verunreinigung (s. Versuch 6.4.5.1).

Die entsprechenden Signale für C-1"-Kohlenstoffatome liegen in den ^{13}C NMR-Spektren der Nitroacetale **119–124** bei ca. 62 ppm (s. Tabelle 6).

Analog zu den *S*-Acetalen **93–101** (s. Abschnitt 3.1.2.2) liefern die Nitroacetale **119–124** leicht interpretierbare EI-Massenspektren; der Basispeak liegt auch in der Reihe dieser Derivate ausnahmslos bei $m/z = 103$ und die typischen Signale bei $m/z = 75$ und $m/z = 47$ treten wieder mit abnehmenden Intensitäten auf.

3.2.1.2 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline **125–132**

3.2.1.2.1 Synthesen von **125** und **126** (Syntheseweg I)

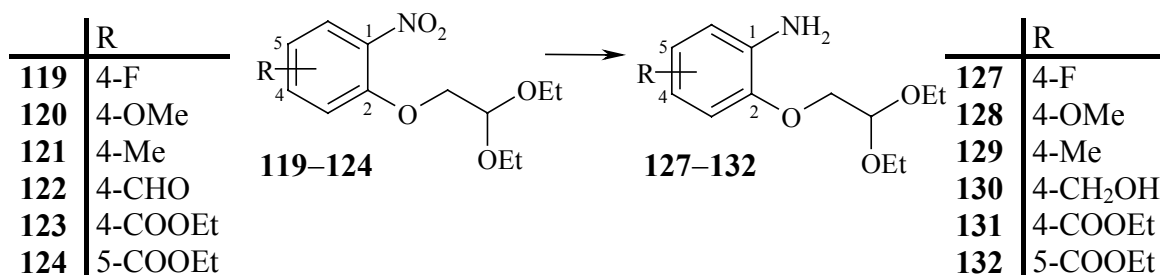


Für die Eintopfsynthese von **125** wurde versucht, das für Herstellung von 7-Nitro-1,4-benzoxazin-3-on (**147**) angewandte selektiv verlaufende *O*-Alkylierungsverfahren^[57] (s. Versuch 6.5.1) in modifizierter Form (100 °C, längere Reaktionszeit) auf **110** zu übertragen. Durch Verwendung von KF als Base in DMF als Reaktionsmedium wurde angestrebt, auch im Fall von **110** eine möglichst selektive *O*-Alkylierung zu erzielen. Nach 45 h Reaktionszeit bei 100 °C wird **125** in 17 %iger Ausbeute (optimiert) erhalten, wobei sich die Bildung des *N,O*-dialkylierten Produktes allerdings nicht vermeiden lässt (Variante A des Synthesewegs I). Außerdem verläuft die Deprotonierung von **110** unter KF-Einwirkung sehr langsam. Die Ausbeute lässt sich durch Verwendung von festem NaOH als Base und weniger reaktivem CAD statt BAD in AcN(Me)₂ bei 100 °C (*unterhalb dieser Temperatur findet keine Alkylierung statt*) nach 48 h Reaktionszeit auf bis zu 40 % (optimierte Ausbeute) steigern (Variante B des Synthesewegs I). Durch den Einsatz von CAD wird die Aktivierungsenergie der *N*-Alkylierungsreaktion gezielt erhöht. Die Übertragung derselben Vorschrift auf **111** liefert **126** in nur 7 %iger Ausbeute. Die *p*-positionierte stark elektronenziehende Nitro-Gruppe in **111** setzt die Nucleophilie der Hydroxy-Gruppe drastisch herab: Sogar nach 70 h bei 100 °C *via* Variante C des Synthesewegs I übersteigt die Ausbeute von **126** 10 % nicht. Die Deprotonierung wird mit metallischen Na bei 60 °C durchgeführt. Da **126** bei den durchgeführten

Haarfärbeexperimenten minderwertigere Ergebnisse als sein Stellungsisomer **125** bezüglich der Farbperformance (niedrigere Sättigung des gleichen Farbtons) geliefert hat, wurden andere Syntheserouten zur Erhöhung der Ausbeute nicht versucht.

Eine Übersicht des Synthesewegs I erfolgt in Abb. 27, S. 48.

3.2.1.2.2 Synthesen von 127–132 (Syntheseweg II)



Die Zielderivate **127** und **129** wurden aus den korrespondierenden Nitroacetalen **119** bzw. **121** mittels heterogenkatalysierter Transferreduktion synthetisiert. Das auf Pd-C 10 % und NaBH₄ in wässrigem Methanol basierende Verfahren, von NEILSON *et al.*^[58] grundsätzlich für einfach substituierte Nitrobenzole entwickelt, lässt sich in gewissen Grenzen glatt auf die Nitroacetale übertragen. Das Verfahren zeichnet sich durch unkomplizierte Durchführung, milde Bedingungen und kurze Reaktionszeiten (die Reduktion ist meistens nach 30 min komplett) aus. Ein glatter Verlauf der Reaktion ist allerdings sehr stark abhängig von der eingesetzten Katalysatormenge. **119** und **121** wurden unter Einsatz von 3 Äquivalenten NaBH₄ und ca. 1 mol-% Katalysator zu **127** bzw. **129** in 92 % bzw. 82 %iger Ausbeute reduziert (s. Versuch 6.4.3.2 bzw. 6.4.5.2). Ein Unterschuss an Pd-C 10 % führt generell zu schwer trennbaren Nebenprodukten (Nitroso- und Hydroxylamin-Zwischenstufen), welche sich durch einen nachfolgenden Katalysatorzusatz *nicht* in die gewünschten Amino-Derivate überführen lassen. Bei diesem Reaktionsverlauf ist aufgrund der Trennprobleme kaum Produkt in reiner Form zu gewinnen. Große Überschüsse am Katalysator sollten vermieden werden, da sie zu teilweiser Zerstörung der Edukte führen. Das optimale Verhältnis Pd-C 10 % : Nitro-Substrat lässt sich durch wiederholte Versuche feststellen und Strukturkorrelationen zwischen Substraten ermöglichen für das oben genannte Verhältnis erste Abschätzungen.

Das durch die *p*-Methoxy-Gruppe elektronenreichere Nitroacetal **120** lässt sich durch dieses Verfahren *nicht* selektiv zu **128** reduzieren. Selbst unter Verwendung größerer Mengen an Katalysator (max. 3 mol-% Katalysator) wurden schwer trennbare Gemische aus **128** und den oben erwähnten Zwischenstufen erhalten.

Die Umwandlung von **120** bzw. **122–124** in die korrespondierenden Anilin-Derivate **128** bzw. **130–132** erfolgt durch katalytische Hydrierung unter Einsatz von RANEY-Ni als Katalysator (in der Reihe der o. a. Nitroacetale bis zu max. 185 mg auf 1 mmol Nitro-Derivat im Fall von **122**). Die Reduktionen wurden mit 1–2 bar H₂ bei Raumtemp. und Reaktionszeiten von 5–12 h durchgeführt. Im Fall von **120** und **123** erfolgt eine glatte Überführung in **128** (74 %) bzw. **131** (90 %). Die geringere Ausbeute von **128** lässt sich durch die niedrigen Beständigkeiten sowohl des Edukts als auch des Produkts unter den angewandten Hydrierungsbedingungen bzw. durch die hohe Empfindlichkeit von **128** gegenüber Luftsauerstoff erklären. Im Fall von **122** lässt sich die Aldehydgruppe mit 2 bar H₂ laut GC/MS-Analyse zu ca. 80 % reduzieren. Als Nebenprodukt entsteht 4-Amino-3-(2,2-diethoxy-ethoxy)-benzaldehyd (**137**) (**130** : **137** = 4 : 1); **137** wurde nicht isoliert (s. Abb. 27, S. 48).

Die Gesamtübersicht beider Reduktionsverfahren mit den erzielten Ausbeuten ist der Abb. 27 (S. 48) zu entnehmen. Die für die Herstellung von **125–132** eingesetzten Synthesewege I und II, die entsprechend erhaltenen Gesamtausbeuten bezogen jeweils auf die kommerzielle Startverbindung und ausgewählte Daten von **125–132** sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Gesamtausbeuten und ausgewählte Daten der über die Synthesewege I und II synthetisierten 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline **125–132**.

O-Acetal	Syntheseweg	R	Gesamtausbeute [%]	Schmp. [°C]
125	I	4-NO ₂	Σ 17 ^[a] ; Σ 40 ^[b]	75–76 ^[d]
126	I	5-NO ₂	Σ 10	74–75 ^[e]
127	II	4-F	Σ 61	rotes Öl ^[f]
128	II	4-OMe	Σ 65	rotes Öl ^[g]
129	II	4-Me	Σ 79	gelb-orangefarbenes Öl
130	II	4-CH ₂ OH	Σ 20	45–46 ^[h]
131	II	4-COOEt	Σ 47 ^[c]	farbloses Öl
132	II	5-COOEt	Σ 27	gelbliches Öl

[a]: mittels Variante A des Synthesewegs I; [b]: mittels Variante B des Synthesewegs I; [c]: bezogen auf 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure; [d]: hellorange orthorhombische Kristalle (*n*-Hexan/CH₂Cl₂); [e]: gelbe Nadeln (*n*-Pentan/CH₂Cl₂); [f]: niedrigviskos, geringfügig instabil gegenüber Luftsauerstoff; [g]: niedrigviskos, instabil gegenüber Luftsauerstoff; [h]: hellgelber, gegenüber Luftsauerstoff geringfügig empfindlicher Feststoff.

3.2.2 Ausgewählte Eigenschaften von 125–132

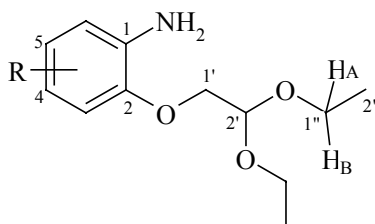
Erwartungsgemäß stellen die Derivate **125** und **126**, infolge der ringsubstituierenden Nitro-Gruppen, gelbe bis orangefarbene leicht kristallisierende Feststoffe dar, welche allerdings aufgrund der Acetalreste niedrige Schmelzpunkte aufweisen. Fester Zustand tritt sonst nur noch bei **130** ein. **128** stellt ein rotfarbendes niedrigviskoses Öl dar und ist wie sein Schwefel-Analogon **99** relativ empfindlich gegenüber Luftsauerstoff. Geringe Instabilität gegenüber Luftsauerstoff tritt auch bei **127** und **130** auf, die anderen Vertreter sind jedoch sehr gut lagerbeständig.

3.2.2.1 NMR-spektroskopische Betrachtungen von 125–132

Die beobachtete magnetische Nichtäquivalenz der Methylenprotonen der Ethoxy-Gruppen bei **93–101** (s. Abb. 26, S. 44) ist ebenfalls für die ^1H NMR-Spektren von ihren Sauerstoff-Analoga **125–132** charakteristisch. Auch bei den zuletzt genannten Derivaten sind für diese Protonen in der aliphatischen Region (s. Tabelle 8) ABX_3 -Spektren mit getrennten Dubletts von Quartetts bei einer Messfrequenz von 400.1 MHz zu erkennen. Die entsprechenden Signale für die C-1'-Kohlenstoffatome liegen in den ^{13}C NMR-Spektren bei $\delta = 62.2\text{--}63.1$ ppm.

Die *O*-Acetale **125–132** sind ebenfalls unter der Struktur **XIII** (s. S. 43) mit $\text{Z} = \text{CH}_2\text{-O-Ar}$ hinsichtlich der magnetischen Nichtäquivalenz erfassbar, wobei eine Analyse ihrer spektralen Parameter nur geringfügige Unterschiede gegenüber ihren Schwefel-Analoga **93–101** ergibt. Analog zu diesen und zu den Acetalen mit aliphatischem Gerüst wie BAD oder CAD (**XIII**, $\text{Z} = \text{CWXY}$) sind die J_{vic} -Kopplungskonst. für H_A und H_B mit 7.0–7.1 Hz für die *O*-Acetale **125–132** nahezu ausnahmslos gleich. Ebenfalls weisen die J_{gem} -Kopplungskonst. vergleichbare Werte auf: 9.3–9.5 Hz. Wie im Abschnitt 3.1.2.1 für die *S*-Acetale **93–101** formuliert, zeichnen sich **93–101** und **125–132** im Vergleich zu Acetalen mit aliphatischem Gerüst wie BAD oder CAD durch eine deutlich größere Differenz zwischen den Resonanzfrequenzen der geminalen H-Atome aus: $|\Delta\nu_{\text{H}_\text{A},\text{H}_\text{B}}|$ beträgt ca. 50 Hz. Das sterisch anspruchsvollere aromatische Gerüst ruft eine höhere molekulare Asymmetrie der Verbindungen unter Auslösung eines höheren Nichtäquivalenzgrads der geminalen Methylenprotonen hervor.

Weitere charakteristische Signale in den ^1H NMR-Spektren der *O*-Acetale **125–132** sind den 1'-H-Methylenprotonen in der Region 3.92–4.10 ppm und dem 2'-H-Methinproton in der Region 4.77–4.90 ppm zuzuordnen. Die entsprechenden ^{13}C -Signale für die C-1'- und C-2'-Kohlenstoffatome liegen bei ca. 63 ppm und ca. 101 ppm (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten ([ppm]) der *O*-Acetale **125**–**132**.

Acetal ^[a]	R	$\delta(1''\text{-H}_\text{A})^{[d]}$	$\delta(1''\text{-H}_\text{B})^{[d]}$	$\delta(1'\text{-H})$	$\delta(2'\text{-H})$	$\delta(\text{C-}1'')$	$\delta(\text{C-}1')$	$\delta(\text{C-}2')$
125 ^[b]	4-NO ₂	3.63	3.51	4.01	4.78	63.0	70.5	101.1
126 ^[b]	5-NO ₂	3.63	3.52	4.01	4.80	63.1	70.1	101.0
127 ^[c]	4-F	3.68	3.55	3.92	4.77	62.5	69.1	100.2
128 ^[b]	4-OMe	3.77	3.65	3.99	4.87	62.8	70.2	101.3
129 ^[c]	4-Me	3.82	3.68	4.07	4.90	62.2	69.0	100.3
130 ^[b]	4-CH ₂ OH	3.76	3.62	4.02	4.86	62.3	69.1	100.3
131 ^[b]	4-COOEt	3.76	3.63	4.08	4.87	62.3	69.0	101.1
132 ^[b]	5-COOEt	3.79	3.66	4.10	4.89	62.5	68.8	100.2

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: gemessen in [D₆]Aceton; [c]: gemessen in CDCl₃; [d]: als Spektrum 1. Ordnung angenähert.

Durch die Röntgenstruktur von **125**, in Abb. 30 abgebildet, lässt sich die magnetische Nichtäquivalenz der Methylenprotonen (gemäß in der Röntgenstruktur angegebener Bezifferung, an C(13) und C(15) gebunden; die Verteilung der Indices A und B erfolgt willkürlich) leicht beobachten. Die geminalen H_{A,B}-Atome sind unterschiedlich magnetisch abgeschirmt; sie weisen unterschiedliche chemische Umgebung in jedem durch Rotation um die Bindung C(13)-O(4) bzw. C(15)-O(5) resultierenden Konformer auf. Die verschiedene chemische Umgebung resultiert auch aufgrund der Positionierung der Methylenprotonen in unterschiedlichen Ebenen, welche durch die Tetraederstruktur von sp³-hybridisierten Kohlenstoffatomen C(13) bzw. C(15) bestimmt wird. Gleichzeitig lässt sich die magnetische Äquivalenz beider Ethylgruppen durch die Röntgenstruktur besser verstehen.

Die geminalen Methylenprotonen der Ethoxy-Gruppen weisen paarweise^{a)} gleiche magnetische Umgebung auf, so dass zwei Methylenprotonen gehörend zu unterschiedlichen Ethoxy-Gruppen magnetisch äquivalent miteinander sind (2 H_A und 2 H_B).

^{a)} Laut Kristallstruktur bildet sich eine Vielzahl an intramolekularen H-Brücken. Darunter sind für die räumliche Organisation des Diethoxy-Teils von ausschlaggebender Bedeutung die H-Brücken: C(11)-H(11B)...O(4) und C(12)-H(12)...O(5). Sie fixieren räumlich die Sauerstoffatome O(4) bzw. O(5) in bestimmten Positionen mit Einfluss auf die räumliche Stellung von C(13) bzw. C(15) und indirekt auf die der Methylenprotonen; dies bestimmt konsequenterweise, welche Methylenprotonen unterschiedlicher Ethylgruppen paarweise magnetisch äquivalent sind.

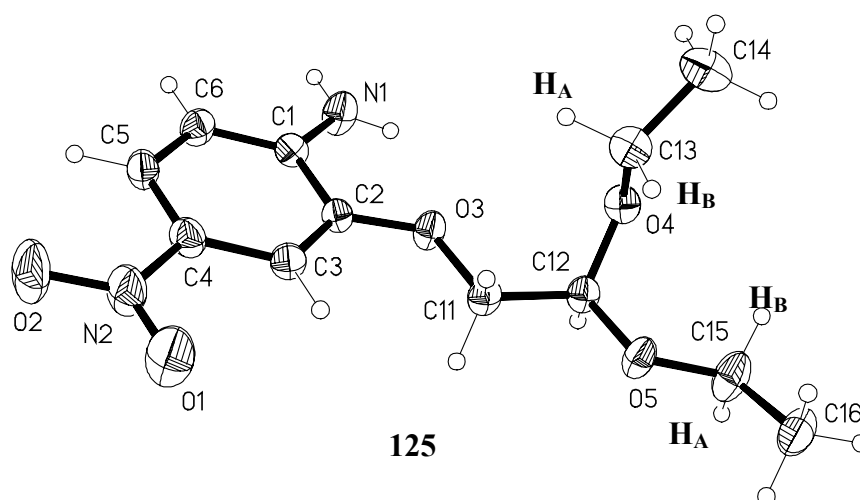
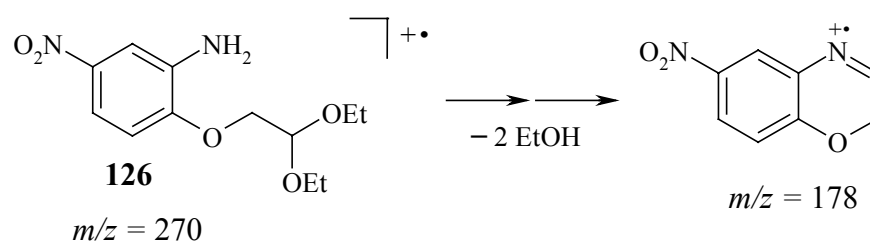


Abb. 30: Röntgenstruktur von **125**.

3.2.2.2 Massenspektren von **125**–**132**

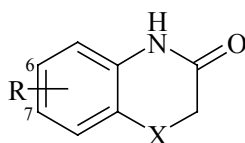
Die *O*-Acetale **125**–**132** liefern im Vergleich zu ihren Schwefel-Analoga **93**–**101** (S. 46) und den Nitroacetalen **119**–**124** (S. 52) keine einheitlichen EI-Massenspektren bezüglich der Basispeaks und Ausmaß der allgemein eintretenden Zerfallsreaktionen. Das durch α -Abspaltung der Diethoxy-ethyl-Gruppe ablaufende Fragmentierungsmuster ist auch hier zu erkennen, allerdings liegt der Basispeak nur im Fall von **125**, **131** und **132** bei $m/z = 103$. Für **127**–**130** stellen die Molekulationen die Basispeaks dar.

Für **126** liefert die Eliminierung insgesamt zweier EtOH-Einheiten unter Bildung des entsprechenden 1,4-Benzoxazin-Derivates als Radikal-Kation den intensivsten Peak (s. u.).



3.3 Synthesen und ausgewählte Eigenschaften von 2*H*-1,4-Benzoxazinen und ihren 3,4-Dihydro-Derivaten der allgemeinen Strukturen VI–XII, X = O

3.3.1 6- und 7-Substituierte 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-one der allgemeinen Struktur VI, X = O (147–154)



VI (147–154)

3.3.1.1 Synthesen von 147–154

Für die Synthese des 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-on-Gerüsts ist die Auswahl an literaturbekannten Darstellungsverfahren relativ begrenzt. Das unsubstituierte 3-Phenomorpholon^{a)} lässt sich glatt aus *o*-Chloracylaminophenol mit Alkalibasen durch intramolekulare Cyclisierung oder aus *o*-Chloracylaminoanisol mit AlCl₃ durch Demethylierung und gleichzeitige innermolekulare Cyclisierung gewinnen.^[28b, 59] Beide Methoden sind verallgemeinerungsfähig und lassen sich erfolgreich zur Synthese unterschiedlich substituierter (an Benzolring und/oder Oxazinring) 1,4-Benzoxazin-3-one anwenden.^[60–63a–c] Ein alternatives Verfahren bezieht die reduktive Cyclisierung unter Einsatz variierter Reduktionssysteme der *o*-Nitroaryloxyessigsäuren oder ihrer Derivate mitein.^[28b, 59, 60, 61, 64–66a,b] Der Verlauf dieses Reduktion / Cyclisierung-Tandems ist jedoch stark abhängig vom verwendeten Reduktionsmittel; unvollständige Reduktion der Nitro-Gruppe führt meist zu *N*-Hydroxy-1,4-benzoxazin-3-onen (cyclische Hydroxamsäuren) als Haupt- oder Nebenprodukte, deren Umwandlung in die gewünschten Lactame einen nachfolgenden Reduktionsschritt erfordert. Ferner ist nicht jeder gewünschte Substituent am Benzolring in *o*-Nitroaryloxyessigsäure-Derivaten kompatibel mit einem Reduktionsverfahren. Von den drei aufgeführten Verfahren stellt die erstgenannte Methode aufgrund der unkomplizierten Synthese der erforderlichen *o*-Halogenacylaminophenole und des glatt verlaufenden Cyclisierungsschritts den elegantesten Syntheseweg zu 1,4-Benzoxazin-3-onen dar. Dieses Verfahren (Syntheseweg II) wurde in dieser Arbeit zur Herstellung der Derivate **149–152** angewandt.

^{a)} 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-one werden auch 3-Phenomorpholone genannt; zur Vereinfachung wurde allerdings eine verkürzte Bezeichnung gewählt: 1,4-Benzoxazin-3-one; auch der Namen Lactame benennt in diesem Kapitel die behandelten Heterocyclen.

Die mehrstufigen Synthesen wurden unter Abweichungen nach der Vorschrift von BOOHER *et al.*^[63a] zur Herstellung von **152** durchgeführt. Verfahren, welche auf der *N*-Acylierung der *o*-Aminophenole und nachfolgender innerer Cyclisierung der *in situ* resultierenden Zwischenstufen beruhen^[63b,c] (wie z.B. $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$, Isobutylmethylketon, Rückfluss)^[63b] wurden dagegen nicht verwendet. Dadurch wurden grundsätzlich 6-substituierte 1,4-Benzoxazin-3-one synthetisiert;^[63b,c] für die 7-substituierte Vertreter hat sich das erstgenannte Verfahren in der Praxis hinsichtlich einer vollständigen Cyclisierung etwas problematisch erwiesen (abhängig von Rückflusszeit und Menge an Base wird das Heterocyclus im Gemisch mit der nicht cyclisierten Zwischenstufe (s. o.) erhalten). Auf reduktive Verfahren wurde, aufgrund der üblich auftretenden Probleme (s. o. die Bildung der cyclischen Hydroxamsäuren), ebenfalls verzichtet.

Der Syntheseweg II startet meist von *o*-Aminophenolen. Wie schon in Abschnitt 3.2 formuliert, verkörpern die *o*-Aminophenole ambidente Nucleophile und ermöglichen dadurch prinzipiell zwei Syntheserouten zum 1,4-Benzoxazin-3-on-Gerüst: Selektive *N*-Acylierung mit α -Halogenacylhalogeniden und nachfolgende basenassistierte $\text{S}_{\text{N}}2$ -Cyclisierung der erhaltenen *o*-Halogenacylaminophenole bzw. selektive *O*-Alkylierung der *o*-Aminophenole mit α -Halogenessigsäure-Derivaten und anschließende Cyclisierung der intermediär erhaltenen *o*-Aminoarylessigsäure-Derivate. Im letzten Fall käme lediglich ein eintopfartiges Verfahren in Frage, da die betreffenden Aminosäure-Derivate kaum stabil sind (bisher nicht isoliert): Sie weisen spontane Cyclisierung zu den heterocyclischen Systemen auf. Die erste Strategie beschreibt den Syntheseweg II, wobei sich die *N*-Chloracylierung der *o*-Aminophenole als problemlos darstellt, solange eine schwache Base wie Pyridin oder Triethylamin als Co-Reagens verwendet wird. Die selektive *O*-Alkylierung der *o*-Aminophenole lässt sich dagegen nur schwierig erzielen (daher wurde auf *o*-Nitrophenole als Ausgangsverbindungen zurückgegriffen; s. o. das reduktive Verfahren). 1982 berichteten jedoch SHRIDHAR *et al.*^[57] von einer in dieser Weise gestalteten eintopfartigen Synthesemethode. Diese liefert, ausgehend von *o*-Aminophenolen und bei Verwendung von überschüssigem KF als Base und Bromessigsäureethylester als *O*-Alkylierungsreagens in abs. DMF oder DMSO, nitrosubstituierte 1,4-Benzoxazin-3-one, einschließlich **147** und **148**. Dabei werden die Reaktionen zu Beginn bei 50–60 °C und schließlich bei Raumtemp. durchgeführt. Das Verfahren (Syntheseweg I) beruht auf dem speziellen Vermögen des Fluoridions, selektive und starke Wasserstoffbrücken-Bindungen zu bilden. Für einen selektiven Verlauf spielt jedoch die durch ringsubstituierende Nitro-Gruppe geschwächte Nucleophilie der Amino-Gruppe sicherlich eine entscheidende Rolle. Der Einfluss der

Position der Nitro-Gruppe am Benzolring auf die Nucleophilie der Hydroxy- und Amino-Gruppe und nicht zuletzt auf die Acidität der Hydroxy-Gruppe spiegelt sich in den Literaturausbeuten wider. Hierdurch beschränkt sich dieses Verfahren ausschließlich auf mit sehr starken Akzeptoren geschickt substituierte 1,4-Benzoxazin-3-one. Dies wird auch von den in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnissen bestätigt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Zielderivate **147** und **148** analog zur Lit.^[57] gewonnen. Im Fall von **147** gelang eine leichte Erhöhung der Literaturausbeute von 82 auf 92 % (s. Versuch 6.5.1); **148** wird jedoch in niedriger Ausbeute (32 %) als in der Lit. angegeben (59 %) erhalten, wobei viel Edukt **111** unverändert bleibt. Versuche, Syntheseweg I auf die *o*-Aminophenole **138** bzw. **112** zur Herstellung des 7- bzw. 6-Ethoxycarbonyl-substituierten 1,4-Benzoxazin-3-ons **149** bzw. **150** zu übertragen, führten dagegen zu unbefriedigenden Ergebnissen. Nicht umgesetzte Edukte sowie die entstandenen Nebenprodukte (vermutlich durch konkurrierende *N*-Alkylierungsreaktion von **138** bzw. **112** mit Bromessigsäure-ethylester) führten durch die aufgetretenen Trennprobleme zu aufwändigen Aufarbeitungen und geringen Ausbeuten (22–25 %). Synthesversuche mittels dieser Route beschränken sich in dieser Arbeit daher auf **147–150** (s. Abb. 32). **150** und **151** wurden glatter durch Syntheseweg II synthetisiert; daher gilt dies in vorliegender Arbeit als Standardsyntheseweg für beide Heterocyclen.

Die Synthesen der 1,4-Benzoxazin-3-one **149–152** erfolgt demnach glatt über den mehrstufigen Syntheseweg II in Anlehnung, wie bereits formuliert, an die Vorschrift von BOOHER *et al.*^[63a] zur Synthese von **152**. Die erhaltenen Gesamtausbeuten betragen 20–60 %. Die benötigten *o*-Aminophenole **138** und **112** wurden durch Standard-Veresterung aus den entsprechenden Benzoessäuren mit 79 %iger bzw. 48 %iger Ausbeute hergestellt. Das 5-Fluor-substituierte *o*-Aminophenol **140** lässt sich aus 5-Fluor-2-nitrophenol (**139**) *via* RANEY-Ni katalysierte Hydrierung gemäß AAV 6 erhalten. Aufgrund seiner hohen Instabilität gegenüber Luftsauerstoff^{a)} wurde auf die Isolierung von **140** verzichtet. Das Hydrierungsgemisch wurde nach Abtrennen des Katalysators und vollständiges Abdestillieren des Lösungsmittels ohne weitere Aufarbeitung dem *N*-Acylierungsverfahren zur Herstellung von **144** eingesetzt.

^{a)} Ursprünglich wurde ein anderes Reduktionsverfahren angewandt: N₂H₄/RANEY-Ni in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und CH₂Cl₂, 50–60 °C^[67]; der Versuch, **140** mittels Flash-Chromatographie rein zu isolieren, ist aufgrund der raschen autoxidativen Prozesse gescheitert. Nach diesem Ergebnis erschien die *in situ* Herstellung von **140** als die beste Lösung.

Die erzielte 52 %ige Gesamtausbeute für **144** (beinhaltet zwei Schritte: Hydrierung und Acylierung) ist unter Berücksichtigung der problematischen Reduktion der *o*-Nitrophenole (ggf. Entstehung von Phenoxazin-Derivaten als typischen Nebenprodukten), der auftretenden Hydrogenolyse der C-F-Bindung und Oxidationsempfindlichkeit von **140** recht befriedigend. Die Eintopfsynthese von **144** ist zur Verdeutlichung in Abb. 31 vollständig dargestellt (in Abb. 32 startet die Synthesesequenz für **153** aufgrund einer besseren Überschaubarkeit von **140**).

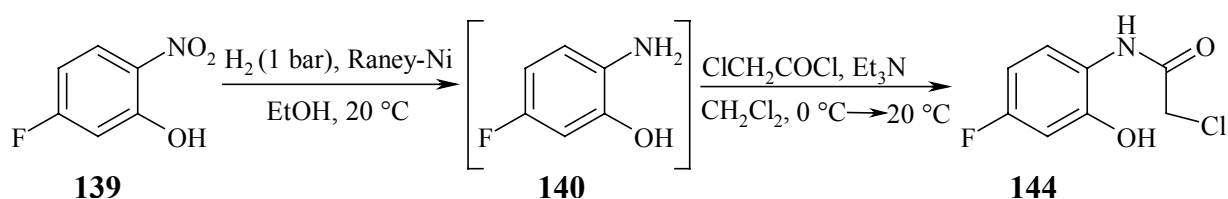
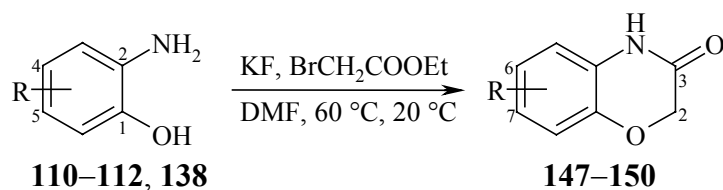


Abb. 31: Die *in situ* Herstellung von **140** und seine weitere Umwandlung zu **144**.

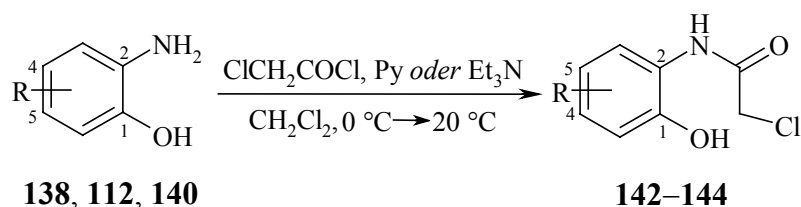
Die Synthese von **152** unterscheidet sich von den durch Syntheseweg II hergestellten Derivaten **149–151** dadurch, dass der käufliche Resorcindimethylether **141** und nicht das entsprechende *o*-Aminophenol als Ausgangsverbindung eingesetzt wird. Dies erfolgt aufgrund der schlechten Synthetisierbarkeit und Oxidationsinstabilität des *o*-Aminophenols. *N*-Acylierung von **141** mit Chloracetylchlorid liefert **145**, dessen selektive Demethylierung zu **146** mit wasserfreiem AlCl_3 (3-facher Überschuss) in abs. CH_2Cl_2 bei Raumtemp. möglich ist. Obwohl diese Variante des Synthesewegs II eine zusätzliche Stufe (Demethylierung) beinhaltet, liefert sie dann eine äußerst attraktive Alternative, wenn die erforderlichen *o*-Aminophenole schwer synthetisierbare Verbindungen darstellen oder der Acylierungsschritt des jeweiligen *o*-Aminophenols keinen *N*-selektiven Verlauf annimmt.

Im Rahmen des Synthesewegs II wurden die Acylierungsschritte mit äquimolaren Mengen Chloracetylchlorid als Acylierungsreagens und trockenem Pyridin oder Triethylamin als Co-Reagens in abs. CH_2Cl_2 bei Raumtemp. durchgeführt (s. AAV 7 (i)). Für die intramolekularen Cyclisierungen von **142–144** und **146** zu den Lactamen **149–152** wurde im Fall von **142** und **143** NaH (in abs. MeCN) als Deprotonierungsbase bzw. für **144**, **146** wasserfreies K_2CO_3 (in abs. Aceton) jeweils in leichtem Überschuss eingesetzt. Der intramolekulare nucleophile Angriff erfolgt jeweils unter Rückfluss (s. AAV 7 (ii)). Bezüglich der dreistufigen Synthese von **152** gelang in dieser Arbeit für jede Stufe leichte Erhöhungen der Literaturnausbeuten (s. Tabelle 9, S. 64), wobei die intramolekulare Cyclisierung in nahezu quant. Ausbeute im Vergleich zu der 78 %igen Literaturnausbeute verlaufen ist.

Syntheseweg I:

	R	Ausb. [%]
147	7-NO ₂	92
148	6-NO ₂	32
149	7-COOEt	22
150	6-COOEt	25

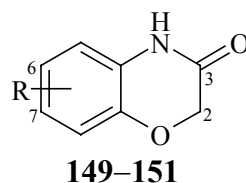
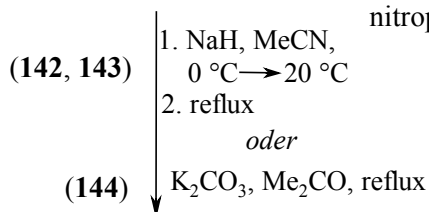
	R
110	5-NO ₂
111	4-NO ₂
138	5-COOEt
112	4-COOEt

Syntheseweg II:

	R	Ausb. [%]
142	5-COOEt	67
143	4-COOEt	58
144	5-F	52 ^[a]

[a]: bezogen auf 5-Fluor-2-nitrophenol **139**, s. Abb. 31.

	R
138	5-COOEt
112	4-COOEt
140	5-F



	R	Ausb. [%]
149	7-COOEt	66
150	6-COOEt	73
151	7-F	87

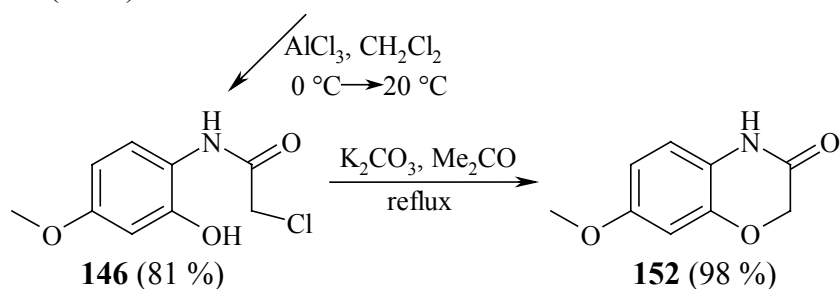
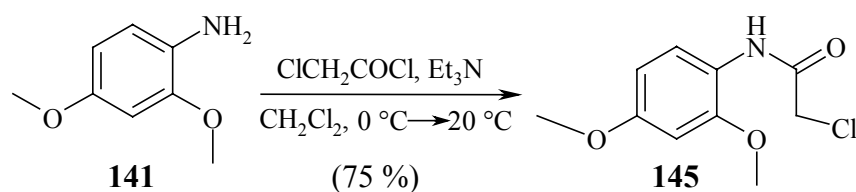


Abb. 32: Gesamtübersicht der Synthesewege I und II zur Herstellung von 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-onen **147–152**.

Eine Gesamtübersicht der Synthesewege I und II erfolgt in Abb. 32 (die Bezifferung der Verbindungen **138**, **112**, **142–143** wurde an dieser Stelle für eine bessere Überschaubarkeit nicht IUPAC-konform durchgeführt). Die für jede Synthesesequenz erhaltene Ausbeute ist ebenfalls der Abb. 32 zu entnehmen. Die erzielten Gesamtausbeuten für **149–152** (bezogen jeweils auf die käufliche Startverbindung) sind in der Tabelle 9 (S. 64) angegeben.

Für die Darstellung des 7-Amino-Derivats **153** standen zwei Literaturreferenzen,^[60, 68] die grundsätzlich den gleichen Syntheseweg verfolgen, zur Verfügung: Die Reduktion des 7-Nitro-Derivats **147**. Der Unterschied liegt in dem verwendeten Reduktionssystem: Eisen in siedender verdünnter Essigsäure nach NEWBERY und PHILLIPS^[60] bzw. katalytische Hydrierung (Pd-C 10 %) mit molekularem Wasserstoff (2.5–3 bar) bei Raumtemp. nach CHAPLEO *et al.*^[68] Im ersten Fall sind jedoch keine Arbeitsvorschrift und keine Daten zur Ausbeute zugänglich. Die katalytische Hydrierung von **147** nach CHAPLEO *et al.*^[68] lieferte **153** in 40 %iger Ausbeute (43 % in Lit.). Die Reduktion findet nur langsam statt, die Aufarbeitung ist daher durch nicht umgesetztes **147** recht mühevoll. Es wurde demnach nach anderen Reduktionsmitteln gesucht, wobei sich das System Fe/Eisessig in siedendem Ethanol als das Effizienteste erwiesen hat (89 %ige Ausbeute; optimiert). Dazu wurde eine Vorschrift von GALLAGHER *et al.*^[69] zur Synthese des käuflichen 6-Aminobenzothiazols (**75**) aus 6-Nitrobenzothiazol (**76**) herangezogen.

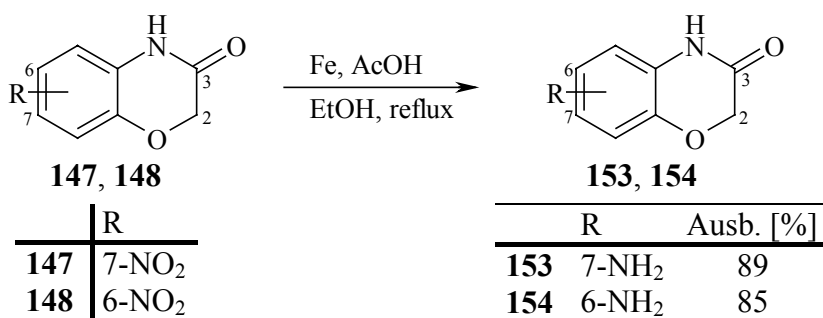


Abb. 33: Herstellung der 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-one **153** und **154**.

Dasselbe Verfahren lässt sich mit 85 %iger Ausbeute ebenfalls auf die Herstellung von **154** aus **148** übertragen (s. Abb. 33). Eine ähnliche Prozedur zur Synthese von **154**: Eisen in siedender verdünnter Essigsäure berichteten NEWBERY und PHILLIPS^[60], allerdings sind weder Arbeitsvorschrift noch Daten zur Ausbeute angegeben. In Lit.^[60] standen noch zwei alternative mehrstufige Synthesemethoden für **154** zur Verfügung (jeweils keine Angaben zur Gesamtausbeute): Via 4-Nitro-2-(chloracetamido)phenol bzw. 2,4-Dinitrophenoxy-essigsäure.

Beide Syntheserouten, bereits am Anfang dieses Kapitels erwähnt, stellen im Vergleich zum in dieser Arbeit angewandten Verfahren weitaus weniger attraktive Herstellungswege dar.

Die 1,4-Benzoxazin-3-one **147**, **148**, **152–154** stellen literaturbekannte Verbindungen dar. Allerdings wurden die Durchführungen lediglich im Fall von **147**, **148** und **152** nach Literaturvorschriften^[57, 63a] erarbeitet, wobei z. T. Verbesserungen der Literaturnutzen gelangen. Für die übrigen Vertreter wurde nach selbst entwickelten Vorschriften gearbeitet. Aufgrund der unvollständigen analytischen Daten in der Literatur erfolgt im experimentellen Teil dieser Arbeit eine komplette Charakterisierung der bereits literaturbekannten Vertreter, die außerdem zur Bestimmung der kosmetischen Eigenschaften jeweils elementaranalysenrein vorgelegen haben.

Tabelle 9: Synthesewege, erhaltene Ausbeuten und Gesamtausbeuten, Schmelzpunkten und bekannte Literaturdaten, falls vorhanden, der synthetisierten 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-one **147–154**.

1,4-Benzoxazin-3-on	R ^[a]	Syntheseweg	Ausb./Gesamtausb. [%]	Schmp. [°C]	Literatur	
					Ausb./Gesamtausb. [%]	Schmp. [°C]
147	7-NO ₂	I	92	225–226	82 ^[57]	234 ^[57]
148	6-NO ₂	I	32	224–225	59 ^[57]	235 ^[57]
149	7-COOEt	II	Σ 35 ^[d]	191–192	—	—
150	6-COOEt	II	Σ 20 ^[e]	149–150	—	—
151	7-F	II	Σ 45 ^[f]	199–200	—	—
152	7-OMe	II	Σ 60	155	Σ 43	164–165 ^[63a]
			75/81/98 ^[g]		72/76/78 ^[g]	
153	7-NH ₂	Reduktion ^[b]	Σ 82 ^[h]	215–216	— ^[60]	220 ^[60]
154	6-NH ₂	Reduktion ^[c]	Σ 27 ^[i]	249–250	— ^[60]	255 ^[60]

[a]: Bezifferung s. Abb. 32 und 33; [b]: Edukt: **147**; [c]: Edukt: **148**; [d]: bezogen auf 4-Amino-3-hydroxybenzoesäure; [e]: bezogen auf 3-Amino-4-hydroxybenzoesäure; [f]: bezogen auf 5-Fluor-2-nitrophenol **139**; [g]: die Ausbeuten der einzelnen Stufen in der Durchführungsreihe; [h]: bezogen auf **110**; [i]: bezogen auf **111**.

3.3.1.2 Ausgewählte Eigenschaften von **147–154**

Außer den Ethoxycarbonyl-Derivaten **149** und **150**, welche leicht hygroscopische Verbindungen (prägnanter im Fall des 7-Isomers) darstellen und den Lactamen **153** und **154**, welche jeweils aufgrund der benzolringssubstituierenden Amino-Gruppe geringfügige

Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff aufweisen (leichte Braunverfärbung nach Monaten), sind die anderen synthetisierten Vertreter sehr gut lagerbeständig.

Die 1,4-Benzoxazin-3-one stellen potentielle Lactam-Lactim-Tautomere oder Keto-Enol-Tautomere dar. Beispiele an solchen Systemen, welche als verdächtig an Doppeltautomerie betrachtet werden können, sind ungewöhnlich.

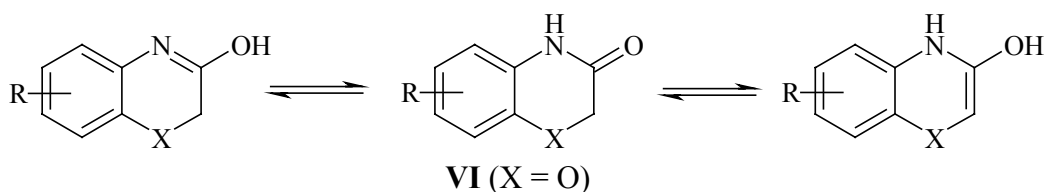
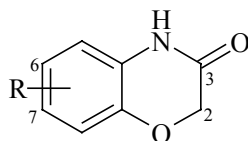


Abb. 34: Lactim-Lactam-Tautomerie (links) und Keto-Enol-Tautomerie (rechts) bei 1,4-Benzoxazin-3-onen der allgemeinen Struktur **VI** (X = O).

Frühere Arbeiten^[71] bestimmten auf Basis spektroskopischer Studien für den unsubstituierten Vertreter die Lactam-Struktur (bzw. die Keto-Struktur). Die erhaltenen spektroskopischen Daten für die in dieser Arbeit präparierten 1,4-Benzoxazin-3-one **147–154** ergeben sowohl in Lösung als auch in festem Zustand ebenfalls deutliche Beweise für die obige Struktur.

3.3.1.2.1 ¹H und ¹³C NMR-Spektren von **147–154**

Die ¹H NMR-Spektren von **147–154** zeichnen sich ausnahmslos durch charakteristische scharfe Singuletts in der Region $\delta = 4.38\text{--}4.78$ ppm aus. Die Signale sind den Methylenprotonen an den jeweiligen C-2-Kohlenstoffatomen des Oxazinrings zuzuordnen. Entsprechend erscheint das Signal für C-2-Kohlenstoffatome in den ¹³C NMR-Spektren bei $\delta = 66.5\text{--}67.9$ ppm. Die Singulettabsorptionen jeweils für zwei Protonen, ihr Resonanzbereich sowie nicht zuletzt die fehlenden Absorptionen für Vinyl-Protonen weisen für **147–154** deutlich auf die Keto-Tautomere unter keiner Beteiligung der Enol-Formen hin, was durch Signale bei ca. 165 ppm in den ¹³C NMR-Spektren gestützt wird. Schließlich liegt die Absorption des NH-Protons in der Heterocyclenreihe bei tiefem Feld im Bereich von $\delta = 9.36\text{--}11.31$ ppm. Dadurch lässt sich die Lactam-Struktur nachweisen, die Lactim-Struktur dagegen ausschließen. Die genauen chemischen Verschiebungen sind in Tabelle 10 aufgelistet. Zum Vergleich, hinsichtlich Substituenteneinflüsse (s. weiter), wurden die δ -Werte des unsubstituierten Vertreters **155** beigelegt.

Tabelle 10: Ausgewählte NMR-Daten von 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-onen **147–155** (gemessen in [D₆]DMSO).

1,4-Benzoxazin-3-on	R	$\delta(2\text{-H})^{[b]}$ [ppm]	$\delta(\text{NH})^{[b]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-2})^{[c]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})^{[c]}$ [ppm]
147	7-NO ₂	4.72	11.31	66.5	164.6
148	6-NO ₂	4.78	11.08	66.8	163.8
149	7-COOEt	4.65	11.06	66.6	165.0
150	6-COOEt	4.67	10.78	66.7	165.0
151	7-F	4.59	10.73	66.6	164.2
152	7-OMe	4.52	10.53	66.7	164.1
153	7-NH ₂	4.43	10.27	66.8	163.9
154	6-NH ₂	4.38	10.46	67.0	165.7
155 ^[a]	H	4.56	10.70	66.7	164.9

[a]: kommerziell erhältlich; [b]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [c]: Messfrequenz: 100.6 MHz.

Der elektronische Einfluss der Substituenten R in der Derivatreihe **147–155** lässt sich am deutlichsten anhand der chemischen Verschiebungen der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons erkennen. Jeweils an den 7- und 6-Positionen des Benzolrings führt die Einführung elektronenziehender Substituenten zu gewissen Abschirmungsabsenkungen der avisierten Protonen und dementsprechend zur Tieffeldverschiebung ihrer Absorption. Substituenten mit Donorcharakter haben dagegen den umgekehrten Effekt. Die Größe dieser Verschiebungen gibt die Stärke des Akzeptor- bzw. Donatorvermögens der Gruppe R wieder (NO₂>COOEt>F bzw. NH₂>OMe).

Demnach ruft der Einbau eines sehr starken σ - und π -Akzeptors, wie der der Nitro-Gruppe, in die 7-Position der Stammverbindung **155** einen deutlichen entschirmenden Effekt hervor. Das Signal der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons liegt in **147** gegenüber **155** um $\Delta\delta = 0.16$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 0.61$ ppm tieffeldverschoben. Findet die Einführung der Nitro-Gruppe in 6-Position (in *p*-Position zum heterocyclischem Sauerstoffatom) statt, sind die 2-H-Protonen ausgeprägter entschirmt als in **147**; die ermittelten Verschiebungswerte $\Delta\delta$ sind demnach etwas größer. So liegt das Signal der 2-H-Protonen in **148** gegenüber **155** um $\Delta\delta = 0.22$ ppm tieffeldverschoben. Hinsichtlich der NH-Absorption ist in **148** der Tieffeld-Shift gegenüber

155 jedoch geringer als im Fall von **147**: $\Delta\delta = 0.38$ ppm, da die 6-positionierte Nitro-Gruppe in **148** nicht mit der sekundären Amino-Gruppe in Konjugation vorliegt.

Die Ethoxycarbonyl-Gruppe als starker σ - und π -Akzeptor in **149** und **150** bewirkt ebenfalls Tieffeldverschiebungen des 2-H-Protonen-Signals bzw. des NH-Proton-Signals **155** gegenüber; die $\Delta\delta$ -Werte sind erwartungsgemäß niedriger als im Fall der analogen Nitro-Vertreter **147** und **148** (s. o.). Demnach liegt das Signal der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons in **149** gegenüber **155** um $\Delta\delta = 0.09$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 0.36$ ppm tieffeldverschoben. Beim Stellungsisomer **150**, infolge der 6-Position der Ethoxycarbonyl-Gruppe (wie im Fall von **147/148**, s. o.), liegt das Signal der 2-H-Protonen gegenüber **149** im tieferen Feld ($\Delta\delta(2-H) = 0.02$ ppm). Das NH-Signal bei **150** tritt allerdings im Vergleich zu **149** beim höheren Feld auf: $\Delta\delta(N-H) = 0.28$ ppm.

Der Einfluss des Fluoratoms als mäßiger σ -Akzeptor auf die δ -Werte ist erwartungsgemäß schwächer, so dass das Signal der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons in **151** jeweils um lediglich $\Delta\delta = 0.03$ ppm gegenüber **155** tieffeldverschoben liegt.

Des Weiteren bewirkt die Amino-Gruppe in **153** als der stärkste π -Donator aus der Gruppe R einen Hochfeld-Shift von $\Delta\delta = 0.13$ ppm im Fall der 2-H-Protonen bzw. von $\Delta\delta = 0.43$ ppm im Fall der NH-Absorption gegenüber der Stammverbindung **155**. Bei **154**, wobei die Amino-Gruppe am Benzolring in der 6-Stellung sitzt, ist der Hochfeld-Shift im Fall der 2-H-Protonen noch größer: $\Delta\delta = 0.18$ ppm. Das NH-Proton ist in **154** jedoch etwas entschirmter als in **153** und seine Absorption erscheint um lediglich $\Delta\delta = 0.24$ ppm hochfeldverschoben **155** gegenüber.

Ähnliche Substituenteneffekte hinsichtlich der chemischen Verschiebungen der C-2-Kohlenstoffatome sind in den ^{13}C NMR-Spektren nicht bemerkbar. Die δ -Werte der C-2-Kohlenstoffatome in der Heterocyclenreihe **147–155** unterscheiden sich nur geringfügig. Die $\delta(\text{C-2})$ -Werte sind für die vorliegende Arbeit von hohem Informationsgehalt, da sie die Elektronendichte und das hiermit verbundene Oxidationsbestreben an C-2-Kohlenstoffatomen widerspiegelt. Die erwähnte Oxidationsbereitschaft ist von Bedeutung für die meisten 1,4-Benzoxazin-3-one hinsichtlich der kosmetischen Eigenschaften, da sie überwiegend als potentielle "Entwickler" für oxidative Haarfärbesysteme (s. die Abschnitte 2.2.3 und 2.3) zu betrachten sind. Es soll an dieser Stelle erinnert werden, dass als "Entwickler" diejenige Farbvorstufen bezeichnet wurden, die unter oxidativen Bedingungen an C-2-Kohlenstoffatomen mit leicht oxidierbaren Verbindungen (Kuppler) zu "kuppeln" vermögen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die chemischen Verschiebungen der

C-2-Kohlenstoffatome von **147–154** im Bereich von 66.5–67.0 ppm liegen. Diesbezüglich ist die Reaktivität als "Entwickler" von **147–154** im Vergleich zu den anderen in dieser Arbeit synthetisierten 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivaten i. A. als mäßig einzuschätzen (für Färbeergebnisse s. Abschnitt 4.2.2.1, S. 187).

3.3.1.2.2 IR-Spektren von 147–154

Die erhaltenen IR-Spektren zeigen erwartungsgemäß starke Absorptionen in der Carbonyl-Region bei $1680 \pm 25 \text{ cm}^{-1}$ und generell scharfe, wenig intensive Absorptionsbanden im Bereich $3100\text{--}3200 \text{ cm}^{-1}$ für (N–H)-Valenzschwingungen^{a)} (die genauen Wellenzahlen sind der Tabelle 11 zu entnehmen). Hiermit wird die Lactam-Form als das vorwiegende Tautomer bestätigt. Die von O'SULLIVAN und SADLER^[72a] bzw. KAUL^[32a, b] postulierten intermolekularen H-Brücken im Fall des 1,4-Benzoxazin-3-ons (**155**)^{b)} [$\tilde{\nu}(\text{N-H}) = 3130 \text{ cm}^{-1}$, m] bzw. bei $\Delta^{2,2'}$ -Bis(2H-1,4-benzothiazin-3-on), dem sogenannten 1,4-Benzothiazin-Indigo, charakterisieren ebenfalls die Vertreter **147–154**. Die Lage der (N–H)-Schwingungsfrequenz und die Bandenintensitäten in den IR-Spektren von **147–154** weisen ohne Zweifel darauf hin. Hierbei stellt die benachbarte Carbonyl-Gruppe einen der Akzeptoren dar (meistens wurde für die Derivate zwei Absorptionsbanden beobachtet; s. Tabelle 11). Die Koexistenz unterschiedlicher intermolekularer H-Brückenbindungen wegen der Anwesenheit von unterschiedlichen Akzeptoren in Molekül könnte eine Erklärung sein^[72b] (für weitere Kommentare s. S. 79). Durch die intermolekularen H-Brückenbindungen lassen sich die relativ hohen Schmelzpunkte (s. Tabelle 9) und die beobachtete begrenzte Löslichkeit von **147–154** in den meisten organischen Lösungsmitteln weitgehend erklären.

3.3.1.2.3 Lichtabsorptionsverhalten von 147–154

Hinsichtlich der Lichtabsorption von **147–154** liegen die Absorptionsmaxima in der Regionen 208–298 und 300–340 nm.

^{a)} Bei **153** und **154**, welche jeweils eine Amino-Gruppe am Benzolring tragen, treten mehrere Absorptionsbanden im Bereich $3100\text{--}3400 \text{ cm}^{-1}$ auf, so dass sich eine sichere Zuordnung schwierig gestaltet; ^{b)} Die im Bericht von O'SULLIVAN und SADLER^[72a] formulierte Analogie von **155** zu Isatin hinsichtlich der intermolekularen H-Brücken-Bindungen ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert.

In Tabelle 11 ist jeweils die längstwellige Absorptionsbande, die bei gewissen Vertretern als Schulter auftritt, und der zugehörige Extinktionskoeffizient angegeben.

Tabelle 11: Ausgewählte IR- und UV-spektroskopische Daten von **147–154**.

Lactam	R	$\tilde{\nu}(\text{C=O})^{[a]}$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}(\text{N-H})^{[a]}$ [cm ⁻¹]	λ_{max} [nm]	ϵ_{max} [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹]
147	7-NO ₂	1687 (s)	3192 (w), 3132 (vw)	340 ^[d]	8700
148	6-NO ₂	1708 (m)	3182 (w), 3126 (vw)	338 ^[d]	4400
149	7-COOEt	1688 (s)	3191 (m), 3122 (m)	304 ^[e]	10200
150	6-COOEt	1692 (vs)	3202 (m), 3126 (m)	306 (sh) ^[e]	3100
151	7-F	1677 (vs)	3339 (w), 3198 (m)	284 ^[e]	3800
152	7-OMe	1676 (s)	3193 (w)	294 (sh) ^[d]	4100
153	7-NH ₂	1673 (s)	3184 (w) ^[b]	312 (sh) ^[d]	3000
154	6-NH ₂	1699 (s)	3138 (m) ^[c]	316 ^[d]	3900

[a]: gemessen im festen Zustand; [b]: andere aufgetretene Absorptionsbanden: 3395, 3374, 3313, 3121; [c]: andere aufgetretene Absorptionsbanden: 3396, 3329; [d]: gemessen in MeCN; [e]: gemessen in EtOH.

Die energieärmsten Elektronenübergänge befinden sich also im nahen UV-Bereich; dies bedeutet, dass **147–154** nicht als fertige Chromophore, sondern lediglich als Farbvorstufen eingesetzt werden können (die Verbindungen sind farblos oder kaum gefärbt). Daher ist die Lichtabsorption von **147–154** für die vorliegende Arbeit von keinem besonderen Interesse, sie wird erst bei den daraus resultierenden Chromophoren bedeutsam. In dieser Arbeit wurde, wie oben angedeutet, lediglich auf das Potential von **147–154**, unter oxidativen Bedingungen bei Anwesenheit eines Kupplers Farbstoffe zu liefern, untersucht.

3.3.1.2.4 Massenspektren von **147–154**

Die Derivate **147–154** liefern i. A. charakteristische Massenspektren, wobei sie an ihrem Oxazinring ein typisches Fragmentierungsverhalten aufweisen. Kennzeichnend ist der Verlust des HCO-Radikals, wobei sich das entsprechende Benzoxazol-Derivat als Kation der Struktur **156** bildet; **156** kann weiter HCN verlieren. Das im HCO-Radikal enthaltene Wasserstoffatom kann aus zwei Quellen stammen: Methylengruppe (Weg I) oder/und das NH-Proton ist involviert (Weg II, s. Abb. 35). Durchgeführte Markierungsexperimenten im Fall der

N-Hydroxy-1,4-benzoxazin-3-one haben gezeigt, dass beide Fragmentierungswege ablaufen.^[70] Meistens tritt vorwiegend der Weg I auf; das Verhältnis beider Wege ist jedoch vom Substitutionsmuster abhängig.

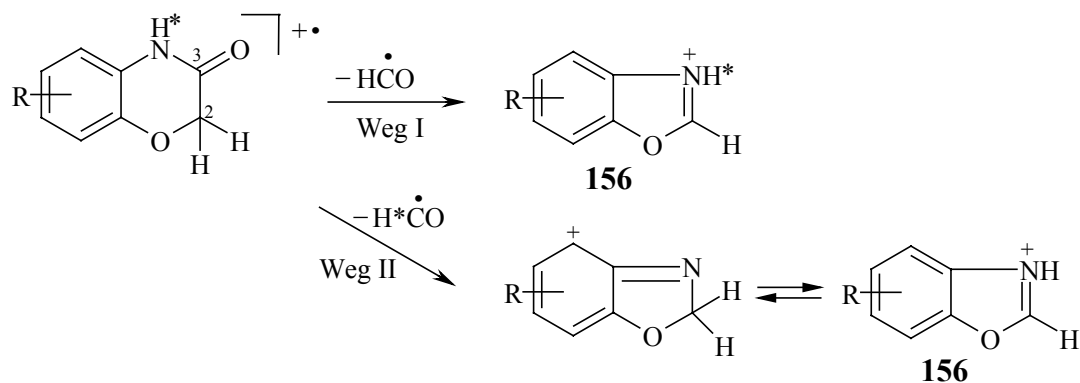
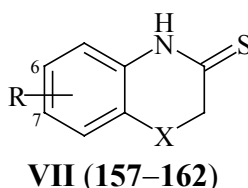


Abb. 35: Massenspektrometrisches Verhalten von 1,4-Benzoxazin-3-onen: HCO-Abspaltung.

Es bleibt noch anzumerken, dass diese Ringverengung um ein Kohlenstoffatom als Nebenreaktion in der Reihe der 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate sehr verbreitet ist und häufig bei Reduktionsverfahren eintritt.

3.3.2 6- und 7-Substituierte 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione der allgemeinen Struktur VII, X = O (157–162)



3.3.2.1 Synthesen von 157–162

Die literaturbekannten Synthesen von 1,4-Benzoxazin-3-thionen beruhen grundsätzlich auf der Thionierung der entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-one mittels allgemein verwendbarer Schwefelüberträger wie Phosphorpentasulfid^[71, 73a, b] und LAWESSON-Reagenz^{a)}.^[74, 75] Im ersten Fall erfolgt die Thionierungsreaktion abhängig von der Polarität des Reaktionsmediums unter Rückfluss (Xylol) oder basenkatalysiert bei Raumtemp. (MeCN); LAWESSON-Reagenz verlangt dagegen bei Umsetzung mit 1,4-Benzoxazin-3-onen gewöhnlich Temperaturen um 100 °C und gewöhnlich ein unpolares Lösungsmittel wie z. B. Toluol.

Von den synthetisierten 1,4-Benzoxazin-3-onen **147–154** (s. Abschnitt 3.3.1.1) können die Ethoxycarbonyl-Derivate **149** und **150** *nicht* selektiv an ihrer Lactam-Gruppe thioniert werden. 1,4-Benzoxazin-3-thione mit benzolringssubstituierender Thioester-Gruppe sind (hinsichtlich des Substituententyps) für die vorliegende Arbeit nicht von Interesse. Darüber hinaus haben die durch Thionierung erzielten Vertreter genügend Informationen hinsichtlich des Potentials der 1,4-Benzoxazin-3-thione als Farbvorstufen geliefert. Auf alternative Syntheseveruche zur Erzielung der Ethoxycarbonyl-substituierten Thiolactame wurde daher verzichtet. Der Anspruch, elektronisch stark unterschiedliche Substituenten am Benzolring zu haben, wird durch den Einsatz von Nitro- und Amino-Gruppen ebenfalls erfüllt.

Zur Umwandlung von **147**, **148** und **151–154** in die korrespondierenden Thiolactame **157–162** wurde lediglich Phosphorpentasulfid (P₂S₅) als Thionierungsreagenz unter Verwendung besonders schonender Bedingungen eingesetzt, wobei die Arbeitsweisen in Anlehnung an Vorschriften von SHRIDHAR *et al.*^[73a, b] zur Herstellung von **157** und **158** gestaltet wurden (s. AAV 8).

^{a)} Verwendeter Name für das *p*-Methoxyphenyldithioxophosphoran-Dimer; das eigentliche schwefelübertragende Agens bildet sich erst unter den Reaktionsbedingungen.^[76]

(ggf. auch organischer Natur im Fall von **161** und **162**) infolge der hohen Reaktivität von P_2S_5 macht die Aufarbeitung jedoch mühsam. Die phosphorhaltigen Verbindungen sind in gängigen organischen Lösungsmitteln überwiegend unlöslich und fallen daher mit dem Produkt zusammen im Reaktionsmedium aus; sie lassen sich durch mehrfache Extraktion/Filtration oder durch Umkristallisation im Wesentlichen beseitigen und anschließende säulenchromatographische Reinigung entfernt die eventuell verbleibenden Rückstände an den polymerartigen Verunreinigungen vollständig.

Überdies entsteht bei der Thionierung der Lactame **147–152** *ausnahmslos* ein orange-rotgefärbtes Nebenprodukt, meistens in erheblichen Mengen (in max. äquimolaren Mengen zum Produkt). Aufgrund ähnlicher Löslichkeiten und ähnlicher R_F -Werte (beide Flecken überlappen auf der DC-Platte) lassen sich die Produkte von obigem Nebenprodukt jeweils nur schwer vollständig befreien. Die Isolierung in reiner Form der Produkte erfordert i. A. durch mehrfache säulenchromatographische Trennung.

Es scheint, dass sich die o. a. tiefgefärbten Nebenprodukte durch denselben Mechanismus unter Beteiligung der Lactam-Gruppe bilden: Sie weisen infolge ihrer gemeinsamen Farbe grundsätzlich das gleiche Chromophorgerüst auf und entstehen unabhängig vom Reaktionsmedium. Das 1H NMR-Spektrum des Nebenproduktes im Fall der Synthese von **160** zeigt das Verschwinden des lactamischen NH-Protons und Auftreten undefinierter Signale in der aliphatischen Region. Ferner zeigt eine GC/MS-Analyse des Rohproduktes **159** nur den Produkt-Peak: Möglicherweise ist das jeweilige Nebenprodukt nicht flüchtig genug. Da die Isolierung dieser Nebenprodukte in reiner Form und ausreichenden Mengen viel Zeit und Arbeitsaufwand beansprucht, wurde auf ihre weitere Untersuchung verzichtet.^{a)} Fazit ist, dass sie in allen Fällen zur ungewünschten Verminderung der Ausbeute führen.

In der Reihe der 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** stellen, wie bereits bemerkt, lediglich die Derivate **157** und **158** literaturbekannte Verbindungen dar. Hierzu ist noch hinzuzufügen, dass die Thionierung von **147** zu **157** mit erheblich niedrigen Ausbeuten (49–52 %) als in Literatur^[73a] verlaufen ist. Die optimierte 52 %ige Ausbeute kommt keinesfalls an die 84 % von SHRIDHAR *et al.*^[73a] heran. Das typische rotfarbene Nebenprodukt (s. o.) bildet sich in nahezu gleichen Mengen wie das gelbgefärbte Thiolactam **157**. Allerdings lassen sich beide Verbindungen durch einmalige Flash-Chromatographie trennen. Umkristallisation aus Ethanol – die von SHRIDHAR *et al.*^[73a] verwendete Reinigungsmethode – war dagegen erfolglos, da beide Komponenten ähnliche Löslichkeit in Ethanol aufweisen.

^{a)} GRANDOLINI *et al.*^[101] berichten ebenfalls über die Bildung eines rotgefärbten Nebenproduktes allerdings bei der Thionierung von 1,4-Benzothiazin-3-onen mit P_2S_5 . Der Verbindung wurde keine Struktur zugewiesen.

158 wurde in dieser Arbeit in 82 %iger Rohausbeute erhalten. Die Literaturausbeute an reinem Produkt liegt bei 72 %.

Bei der Thionierung von **153** und **154** zur Herstellung der Derivate **161** und **162** entstehen nicht die typischen Nebenprodukte. Jedoch sind die erzielten Ausbeuten nur mäßig. Anscheinend reagiert die nucleophile primäre Amino-Gruppe mit P_2S_5 (vermutlich nach dem gleichen Mechanismus, wie die Basen die Thionierung katalysieren; s. Abb. 38, S. 76) unter Verlust an Edukt. Die daraus resultierenden Nebenprodukte sind gelbgefärbt, übelriechend und kaum löslich in üblichen organischen Lösungsmitteln. Angesichts der Ausbeuten erscheint die primäre Amino-Gruppe des 6-Isomers **154** gegenüber P_2S_5 reaktiver zu sein. In diesem Zusammenhang ist noch zu erwähnen, dass die primären Amino-Gruppen in beiden Derivaten **161** und **162** beachtenswerte Nucleophilie aufweisen. Auswertung der jeweiligen NMR-Lösungen in $[D_6]$ Aceton beider Vertreter zeigen nach einigen Tagen Bildung der entsprechenden Imin-Produkte.

Eine Zusammenstellung der erzielten Ausbeuten erfolgt in Tabelle 12.

Tabelle 12: Edukte, Reaktionsmedium, erhaltene Ausbeuten und Literaturdaten, falls vorhanden, der durch Thionierung mit P_2S_5 synthetisierten 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione **157–162**.

1,4-Benzoxazin- 3-thion	R ^[a]	Edukt	Lsgm.	Ausbeute [%]	Ausbeute in Lit. [%]
157	7-NO ₂	147	MeCN	52	84 ^[73a]
158	6-NO ₂	148	MeCN	82 ^[b]	72 ^[73b]
159	7-F	151	MeCN	54	—
160	7-OMe	152	MeCN	74	—
			THF	24	
161	7-NH ₂	153	1,4-Dioxan	53	—
162	6-NH ₂	154	THF	31	—

[a]: Bezifferung s. Abb. 36; [b]: Rohausbeute.

Die Gesamtsynthesen der 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** sind schematisch unten in Abb. 37 dargestellt. Die erzielten Gesamtausbeuten bezogen jeweils auf die kommerziell erhältliche Startverbindung, Schmelzpunkte und Literaturdaten für die bereits bekannten Vertreter sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

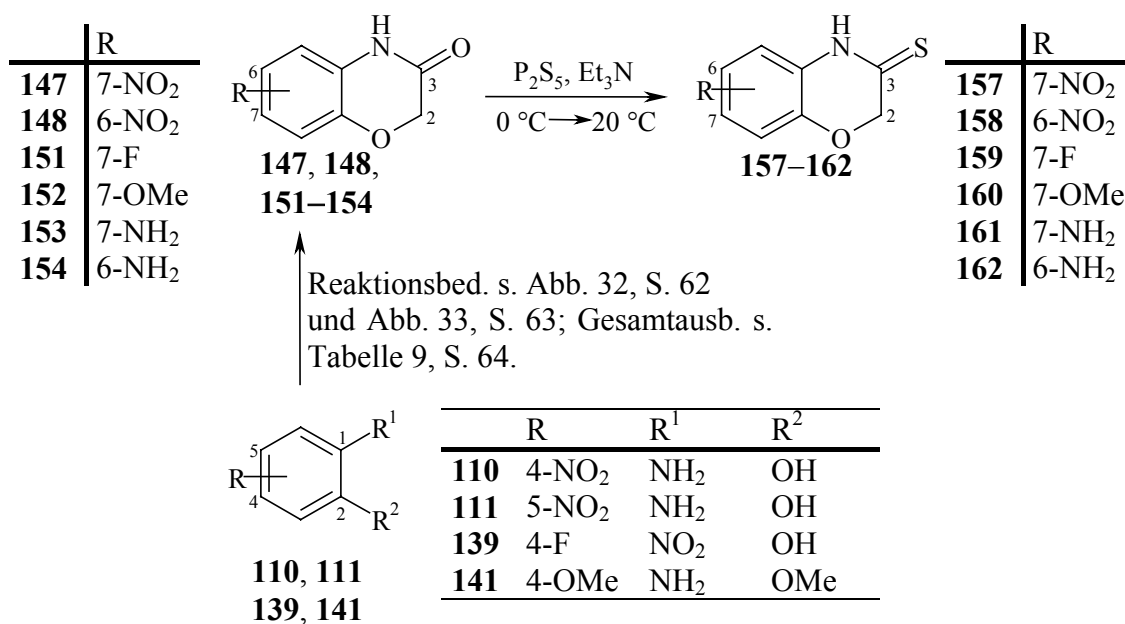


Abb. 37: Die angewandten Gesamtsynthesen für 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione **157–162**.

Tabelle 13: Gesamtausbeuten, Schmelzpunkten und Literaturdaten der synthetisierten 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione **157–162**.

1,4-Benzoxazin-3-thion	R ^[a]	Gesamtausbeute ^[b] [%]	Schmp. [°C]	Schmp. in Lit. [°C]
157	7-NO ₂	Σ 48 ^[c]	199–200	201–203 ^[73a]
158	6-NO ₂	Σ 26 ^[d]	205–206	204–206 ^[73b]
159	7-F	Σ 24 ^[e]	199–200	—
160	7-OMe	Σ 44 ^[f]	159–160	—
161	7-NH ₂	Σ 43 ^[c]	222–223	—
162	6-NH ₂	Σ 8 ^[d]	160–162	—

[a]: Bezifferung s. Abb. 37; [b]: s. Abb. 37); [c]: bezogen auf **110**; [d]: bezogen auf **111**;
[e]: bezogen auf **139**; [f]: bezogen auf **141**.

Untersuchungen zum Mechanismus der Thionierung von 1,4-Benzoxazin-3-onen (der allgemeinen Struktur **VI**, X = O) mit P₂S₅ sind in der Literatur bisher nicht bekannt. Der von SCHEEREN *et al.*^[77] für carbonylhaltigen Verbindungen angenommene Verlauf über WITTIG-artige Zwischenstufen, wobei die ionische Spezies **163** das eigentliche schwefelübertragende Agens darstellt, ist auch im Fall der oben behandelten Substraten denkbar. **163** ist als Produkt der Einwirkung von anorganischen Basen (u. a. NaHCO₃) auf Tetraphosphordecasulfid (P₄S₁₀) von SCHEEREN *et al.*^[77] beschrieben. Daher ist auch zu erwarten, dass eine derartige polare Spezies zufolge des nucleophilen Angriffs von Triethylamin an Phosphorpentasulfid (P₂S₅) entsteht. Zudem lässt sich der bei der Thionierung von **152** beobachtete Einfluss der

Lösungsmittelpolarität auf die Ausbeute durch die Bildung einer solchen polaren Spezies als schwefelübertragendes Agens erklären. Die Reaktion zum Thiolactam wird vermutlich durch den nucleophilen Angriff von **163** an das Kohlenstoffatom der Carbonyl-Gruppe eingeleitet. Die in dieser Weise gebildete Zwischenstufe **164** zerfällt analog zu WITTIG-Intermediaten zum entsprechenden Thiolactam (der Struktur **VII**, $X = O$).

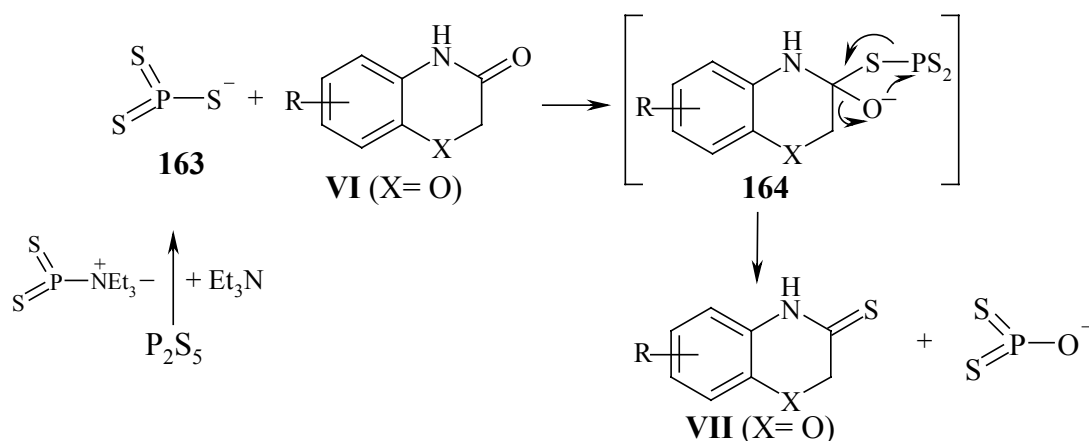


Abb. 38: Mechanismus für die basenkatalysierte Thionierung mit P_2S_5 der 1,4-Benzoxazin-3-one (**VI**, $X = O$).

3.3.2.2 Ausgewählte Eigenschaften von 157–162

Die synthetisierten 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** wurden meist als überwiegend gelbe Pulver isoliert. In Lösung (polare Lösungsmittel) weisen die Thiolactame **161** und **162** nur begrenzte Stabilität auf; vermutlich tritt Zersetzung oder Polymerisation ein. Die anderen Vertreter sind jedoch sehr gut lagerbeständig.

Wie die 1,4-Benzoxazin-3-one stellen die 1,4-Benzoxazin-3-thione ebenfalls potentielle Thiolactam-Thiolactim-Tautomere bzw. Thioketo-Enthiol-Tautomere dar.

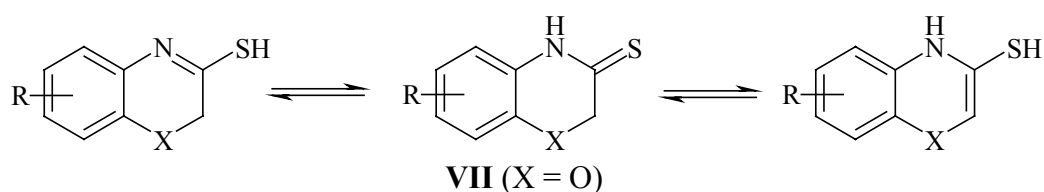


Abb. 39: Thiolactim-Thiolactam-Tautomerie (links) und Thioketo-Enthiol-Tautomerie (rechts) bei 1,4-Benzoxazin-3-thionen der allgemeinen Struktur **VII** ($X = O$).

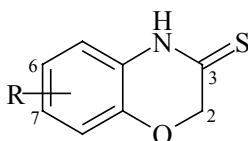
MAZHARUDDIN und THYAGARAJAN^[71] ordnen auf Basis spektroskopischer Analysen dem unsubstituierten Vertreter (**VII**, $X = O$, $R = H$) sowohl in festem Zustand als auch in Lösung

die Lactam-Struktur zu. Die in dieser Arbeit erhaltenen spektroskopischen Daten von **157–162** lassen für diese Verbindungen auf dieselbe Struktur schließen.

3.3.2.2.1 ^1H und ^{13}C NMR-Spektren von **157–162**

Analog zu 1,4-Benzoxazin-3-onen **147–154** (s. Abschnitt 3.3.1.2) zeigen die ^1H NMR-Spektren der Thioderivate **157–162** ebenfalls charakteristische scharfe Singuletts in der Region $\delta = 4.67\text{--}4.99$ ppm, welche den Methylenprotonen am C-2-Kohlenstoffatom des Oxazinrings zuzuordnen sind. Entsprechend erscheint das Signal für das C-2-Kohlenstoffatom in den ^{13}C NMR-Spektren bei $\delta = 72.1\text{--}73.9$ ppm (s. Tabelle 14). Im Vergleich zu **147–154** sind die entsprechenden Signale hier tieffeldverschoben. Die Thiocarbonylgruppe in 1,4-Benzoxazin-3-thionen übt eine ausgeprägte Tieffeldverschiebung auf die ^1H - und ^{13}C -Resonanz der Methylengruppe aus, die vergleichsweise stärker als die der Carbonylgruppe in 1,4-Benzoxazin-3-onen **147–154** ist. Dies lässt sich durch die Größe des Schwefelatoms erklären, welche zu einem verkürzten Abstand zwischen dem äußersten Schwefelorbital und der Methylen-Einheit führt.^[71] Der Tieffeld-Shift ist bei der Absorption des NH-Protons ($\delta = 10.29\text{--}13.16$ ppm) ebenfalls zu beobachten. Demnach liegt das Signal der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons in **157** gegenüber dem analogen 1,4-Benzoxazin-3-on **147** um $\Delta\delta = 0.27$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 1.85$ ppm tieffeldverschoben. Das Signal des C-2-Kohlenstoffatoms in **157** erscheint gegenüber **147** bei entsprechend tieferem Feld um $\Delta\delta = 5.7$ ppm. Für den Rest der Vertreter **158–162** liegen die $\Delta\delta$ -Werte beim Vergleich zu ihren 1,4-Benzoxazin-3-on-Analoga im gleichen Bereich.

Des Weiteren erscheinen die Signale der Thiocarbonyl-Kohlenstoffatome (C-3) in den ^{13}C NMR-Spektren im Bereich von 186–193 ppm (s. Tabelle 14). Auf Basis dieser Befunde und infolge fehlender Absorptionen für Vinyl- und SH-Protonen folgert, dass **157–162** in Lösung als Thiolactam-Tautomere unter keinerlei Beteiligung der Lactim-Form bzw. der Enthiolisierung vorliegen.

Tabelle 14: Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten der synthetisierten 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione **157–162**.

1,4-Benzoxazin- 3-thion	R	$\delta(2\text{-H})^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{NH})^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-2})^{[b]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})^{[b]}$ [ppm]
157 ^[c]	7-NO ₂	4.99	13.16	72.2	192.6
158 ^[d]	6-NO ₂	4.92	11.70	72.4	191.0
159 ^[c]	7-F	4.74	11.44	73.4	191.5
160 ^[e]	7-OMe	4.90	10.29	72.5	189.2
161 ^[c]	7-NH ₂	4.68	12.46	72.1	185.7
162 ^[d]	6-NH ₂	4.67	11.38	73.9	193.2

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: Messfrequenz: 100.6 MHz; [c]: gemessen in [D₆]DMSO;

[d]: gemessen in [D₆]Aceton; [e]: gemessen in CDCl₃.

Der elektronische Einfluss der Substituenten R in der 1,4-Benzoxazin-3-thion-Reihe **157–162** lässt sich sehr deutlich anhand der chemischen Verschiebungen der 2-H-Protonen, des NH-Protons bzw. des Thiocarbonyl-Kohlenstoffatoms (C-3) erkennen. Jeweils an den 7- und 6-Positionen des Benzolrings führt die Einführung elektronenziehender Substituenten zu einer Tieffeldverschiebung der avisierten Signale. Substituenten mit Donorcharakter haben dagegen den umgekehrten Effekt. Die Größe dieser Verschiebungen gibt die Stärke des Akzeptor- bzw. Donatorvermögens der Gruppe R wieder (NO₂>F bzw. NH₂>OMe). Stellt man die chemischen Verschiebungen der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons in **157**, welches den stärksten Akzeptor (NO₂-Gruppe) am Benzolring in der 7-Position trägt, denen von **161** mit dem stärksten Donator (NH₂-Gruppe) an der 7-Position gegenüber, liegt das Signal der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons in **157** gegenüber **161** um $\Delta\delta = 0.31$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 0.70$ ppm tieffeldverschoben. Derselbe Trend ist in ¹³C NMR-Spektren zu erkennen, wobei das Signal des C-3-Kohlenstoffatoms in **157** um $\Delta\delta = 6.9$ ppm gegenüber **161** tieffeldverschoben liegt.

Hinsichtlich der Oxidationsbereitschaft der 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** am C-2-Kohlenstoffatom, auf Basis der tieffeldverschobenen C-2-Signale in den ¹³C NMR-Spektren und der damit verbundenen verminderten Elektronendichte am C-2-Kohlenstoffatom, lässt sich schließen, dass **157–162** im Vergleich zu ihren 1,4-Benzoxazin-3-on-Analoga deutlich weniger reaktionsfähige "Entwickler" darstellen. Ferner lassen sich **157–162** laut

^{13}C NMR-Daten von allen in dieser Arbeit synthetisierten 1,4-Benzoxazin-Derivaten am schwierigsten an C-2 oxidieren; **157–162** zeichnen sich durch die größten δ -Werte (ca. 72 ppm, s. o.) der C-2-Kohlenstoffatome von allen synthetisierten 1,4-Benzoxazin-Derivaten aus. Über die Färbereigenschaften (Reaktivität) von **157–162** als "Entwickler" auf Basis der erzielten Färbeergebnisse wird in Abschnitt 4.2.2.1 (S. 187) eingehend diskutiert.

3.3.2.2.2 IR-und Massenspektren von 157–162

Die IR-Spektren zeigen relativ starke Absorptionslinien in der Thiocarbonyl-Region bei $1140 \pm 50 \text{ cm}^{-1}$ (in sehr guter Übereinstimmung mit dem in Lit.^[71] der Thiocarbonylgruppe zugeordneten Absorptionsbereich: $1150 \pm 70 \text{ cm}^{-1}$; für unsubstituiertes 1,4-Benzoxazin-3-thion: $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{S}) = 1125 \text{ cm}^{-1}$, s)^[71] und generell scharfe mittelstarke Absorptionsbanden im Bereich $3150\text{--}3180 \text{ cm}^{-1}$ (s. Tabelle 15, S. 81). Die zuletzt genannten Absorptionsbanden stammen typischerweise von Valenzschwingungen in H-Brücken gebundener Amino-Gruppen. MAZHARUDDIN und THYAGARAJAN^[71] postulieren die Anwesenheit intermolekularer H-Brücken für das unsubstituierte 1,4-Benzoxazin-3-thion ($\tilde{\nu}(\text{N-H}) = 3170 \text{ cm}^{-1}$, m). Diese Art von Wechselwirkung tritt vermutlich auch in der Reihe der substituierten 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** auf. Analog zu 1,4-Benzoxazin-3-onen (s. Abschnitt 3.3.1.2) wurde auch hier meistens mehr als eine NH-Absorptionsbande bei ähnlichen Frequenzen beobachtet, was sich durch die Koexistenz mehrerer Akzeptoren im Molekül begründen lässt.^[72b] Eine alternative Erklärung lautet, dass räumlich unterschiedlich orientierte H-Brücken im festen Zustand koexistieren.^[72b] D.h. die Moleküle können unterschiedlich assoziiert vorliegen: Polymerartig oder ggf. als cyclische Dimere (s. Abb. 40), nach dem Muster des Benzothiazol-2-thions, welches als cyclisches Dimer unter Bildung sehr starker H-Brücken vorliegt^[78].

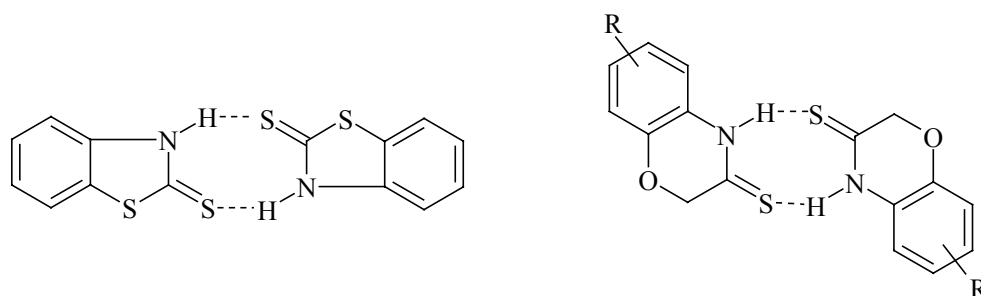


Abb. 40: Hypothetische, durch intramolekulare H-Brücken dimerartige Assoziierung in festem Zustand der 1,4-Benzoxazin-3-thione (rechts) nach dem Assoziierungsmuster des Benzothiazol-2-thions (links).

Durch die intermolekularen H-Brücken lassen sich die relativ hohen Schmelzpunkte (bedingt durch das schwächere Vermögen des Schwefelatoms zur H-Brückenbildung annähernd gleich bzw. niedriger als die Schmelzpunkte der korrespondierenden 1,4-Benzoxazin-3-one; für Vergleiche s. Tabelle 13, S. 75 und Tabelle 9, S. 64) und die eingeschränkte Löslichkeit von **157–162** weitgehend erklären. Als Schlussfolgerung gilt aufgrund obiger Befunde und infolge fehlender Absorptionen in der SH-Region, dass **157–162** im festen Zustand die Lactam-Struktur aufweisen.

Die 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** liefern überwiegend keine charakteristischen Massenspektren. Außer SH-Abspaltung, die ausnahmslos bei allen Vertretern auftritt, zeigt der Oxazinring keine weiteren typischen Fragmentierungsreaktionen.

3.3.2.2.3 UV/Vis-Absorptionsspektren von **157–162**

Hinsichtlich der Lichtabsorption von **157–162** liegen die Absorptionsmaxima in der Regionen 200–280 und 310–420 nm. In Tabelle 15 ist jeweils der längstwellige elektronische Übergang (im Fall von **162** tritt als Schulter auf) und der zugehörige Extinktionskoeffizient angegeben. Die längstwelligen, im nahen UV positionierten, $\pi \rightarrow \pi^*$ -Absorptionsbanden erscheinen breit und intensiv, so dass sie die farbverleihenden sehr intensitätsschwachen $n \rightarrow \pi^*$ -Thiocarbonylübergänge vermutlich verdecken.

Die Thiocarbonylgruppe stellt ein eigenständiger Chromophor dar. Aliphatische Thioketone sind orange bis rot ($\lambda_{\max} \approx 500$ nm), aromatische Vertreter violett bis blau ($\lambda_{\max} \approx 600$ nm) gefärbt.^[79] Heteroatomsubstituenten mit einsamen Elektronenpaaren (Auxochrome), wie NHR im Fall der 1,4-Benzoxazin-3-thione, rufen eine hypsochrome Verschiebung der Thiocarbonylvorbande im Vergleich zu Thioacetone hervor.^[80] So ist das UV-Spektrum (gemessen in Cy) von *N*-Phenyl-thioacetamid, welches im Vergleich zu 1,4-Benzoxazin-3-thionen ähnliche direkt an der Thiocarbonylgruppe gebundene Reste enthält, durch eine $\pi \rightarrow \pi^*$ -Absorptionsbande um 330 nm ($\epsilon_{\max} = 3090 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) und eine intensitätsschwache $n \rightarrow \pi^*$ -Absorptionsbande um 394 nm ($\epsilon_{\max} = 55 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) gekennzeichnet. Das längstwellige Absorptionsmaximum liegt im Fall des unsubstituierten 1,4-Benzoxazin-3-thions bei 322 nm ($\epsilon_{\max} = 11700 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$; EtOH).^[71] Die von **157–162** gelieferten UV/Vis-Spektren können als vergleichbar eingestuft werden.

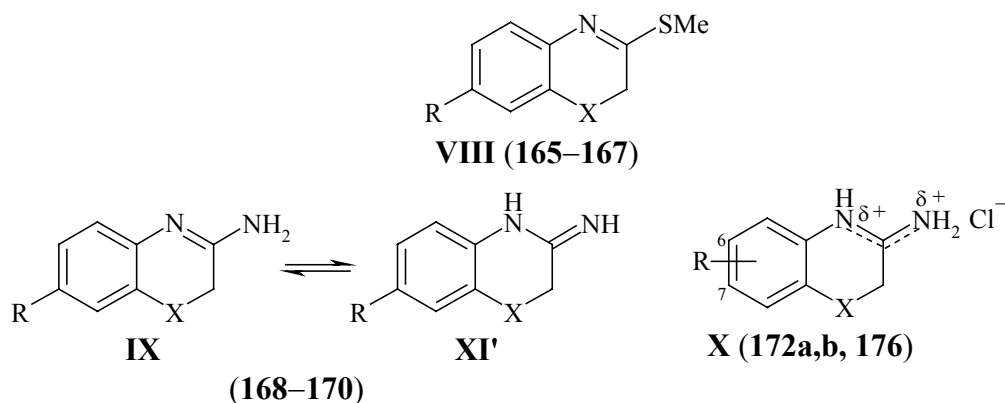
157–162 sind in reiner Form von grün-gelb bis gelb gefärbt; sie können daher theoretisch ebenfalls als fertige Chromophore eingesetzt werden. Ihre Tauglichkeit u. a. als direktziehende Haarfarbstoffe, insbes. die der Nitro-Derivate **157** und **158**, wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht (s. Abschnitt 4.2.1.1, S 180).

Tabelle 15: Ausgewählte spektroskopische Daten der 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione **157–162**.

Derivat	R ^[a]	$\tilde{\nu}(\text{C}=\text{S})^{[b]}$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}(\text{N}-\text{H})^{[b]}$ [cm ⁻¹]	λ_{max} [nm]	ϵ_{max} [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹]
157	7-NO ₂	1148 (m)	3173 (w) ^[c]	362* ^[h]	22300
158	6-NO ₂	1137 (m)	3170 (w), 3113 (w)	302* ^[h]	20200
159	7-F	1091 (s)	3442*(m), 3175 (m) ^[d]	322* ^[i]	18000
160	7-OMe	1193 (s)	3171 (m), 3150 (m) ^[e]	332* ^[i]	18100
161	7-NH ₂	1185 (s)	3180(m) ^[f]	348* ^[h, i]	17200 ^[h] 16700 ^[i]
162	6-NH ₂	1143 (s)	3184 (m) ^[g]	420 (sh) ^[i]	600

* breit; [a]: Bezifferung s. Abb. 37; [b]: gemessen im festen Zustand; [c]: weitere aufgetretene Absorptionsbanden: 3148, 3110 (w); [d]: weitere aufgetretene Absorptionsbande: 3125 (m); [e]: weitere aufgetretene Absorptionsbande: 3113 (m); [f]: weitere aufgetretene Absorptionsbande: 3118 (m); [g]: weitere aufgetretene Absorptionsbande: 3133 (m); [h]: in MeCN; [i]: in EtOH.

3.3.3 3-Methylthio-2*H*-1,4-benzoxazine der Struktur VIII (165–167), 3-Amino-2*H*-1,4-benzoxazin-Derivate der Struktur IX bzw. IX' (168–170) und 3-Amino-2*H*,4*H*-1,4-benzoxazinium-Derivate der Struktur X (172a,b und 176); X = O



Da die Synthesen der Heterocyclen grundsätzlich die gleichen Ausgangsverbindungen, nämlich die korrespondierenden 1,4-Benzoxazin-3-thione, einbeziehen und da relativ wenige Vertreter hergestellt wurden, werden die Synthesen und Eigenschaften der hergestellten Heterocyclen zusammen behandelt.

3.3.3.1 Synthesen der 3-Methylthio-2*H*-1,4-benzoxazine 165–167

Wie in Abschnitt 3.3.2 (S. 80) auf Basis spektroskopischer Daten postuliert, liegen die synthetisierten 1,4-Benzoxazin-3-thione sowohl im festen Zustand als auch in Lösung vorwiegend als Thiolactame und nicht als Thiolactime vor. Bekannt ist jedoch, dass ihre Methylierung unter basischen Bedingungen die *S*-Methyl- und nicht die *N*-Methyl-Derivate in exzellenten Ausbeuten ergibt. Die Methylierung verläuft daher vermutlich über das Thiolactim-Tautomer, welches im basischen Milieu stark begünstigt ist. Die *S*-Methylierung der 1,4-Benzoxazin-3-thione zu den entsprechenden Methylthiomidaten hat sich ebenfalls in dieser Arbeit überwiegend als eine glatt verlaufende Reaktion bewährt.

Bei der Syntheseplanung von **165–167** hat die Verfügbarkeit der 1,4-Benzoxazin-3-thione als Ausgangsverbindungen eine entscheidende Rolle gespielt. Wie sich aus dem Abschnitt 3.3.2.1 folgern lässt, zeichnet sich die Herstellung der 1,4-Benzoxazin-3-thione durch eine arbeitsaufwändige Reinigung der Produkte aus. Des Weiteren begünstigt das angewandte Thionierungsverfahren meistens kleine Ansätze, so dass die Verfügbarkeit der 1,4-Benzoxazin-3-thione zur weiteren Umwandlungen eher begrenzt ist. Dies hat sich ebenfalls im Fall der Synthese der 3-Amino-1,4-benzoxazin-Derivate aus 1,4-Benzoxazin-3-thionen als

problematisch erwiesen (s. weiter Abschnitt 3.3.3.2), was zur Suche nach alternativen Syntheserouten gezwungen hat.

Aus Verfügbarkeitsgründen wurden die Ausbeuten an synthetisierten 3-Methylthio-1,4-benzoxazinen nicht optimiert bzw. wurde auf die *S*-Methylierung von **158** verzichtet. Des Weiteren können **161** und **162**, infolge ihrer primären Amino-Gruppen am Benzolring, nicht selektiv zu 6- und 7-Amino-3-methylthio-1,4-benzoxazinen *S*-methyliert werden. Auf alternative Syntheseveruche zur Erzielung dieser Derivate wurde verzichtet, da die synthetisierten Vertreter **165**–**167** genügende Informationen hinsichtlich des Potentials der 3-Methylthio-1,4-benzoxazine als Farbvorstufen geliefert haben.

Zur *S*-Methylierung der 1,4-Benzoxazin-3-thione standen mehrere literaturbekannte Vorschriften zur Verfügung, wobei der Unterschied hauptsächlich in der eingesetzten Base besteht: Festes K_2CO_3 (in siedendem Aceton),^[81] festes KOH (in siedendem Aceton)^[71] bzw. wässrige 1 N KOH-Lösung (bei Raumtemp.).^[71, 73a] Als allgemeines Alkylierungsreagenz fungiert MeI. In der vorliegenden Arbeit wurde die Durchführung im nicht-wässrigen Medium bevorzugt. Folglich wurden die Synthesen von **165** und **166** nach SHRIDHAR *et al.*^[81] gestaltet. Durchführung der Reaktion in siedendem abs. Aceton unter Verwendung großer Überschüsse an fein pulverisiertem K_2CO_3 und MeI lieferte demnach **165**^{a)} bzw. **166** in 84 %iger (für Literatúrausbeuten s. Tabelle 16) bzw. 61 %iger Ausbeute. **167** wurde dagegen aus **160** nach einer Vorschrift von MAZHARUDDIN und THYAGARAJAN^[71] in quantitativer Ausbeute hergestellt. Hierbei wurde die Reaktion mit 2.5 Äquivalenten festem KOH und 1.5 Äquivalenten MeI in siedendem Aceton über mehrere Stunden durchgeführt.

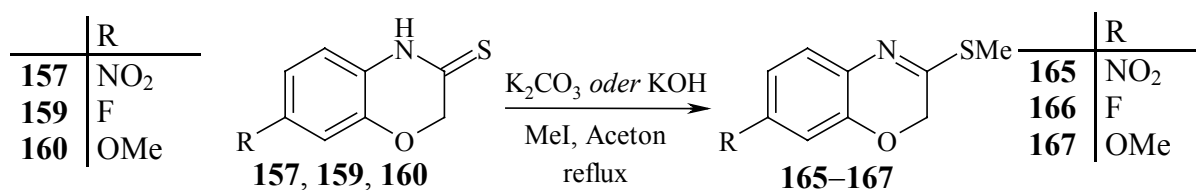


Abb. 41: 3-Methylthio-2*H*-1,4-benzoxazine **165**–**167** via *S*-Methylierung der entsprechenden 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione **157**, **159**, **160**.

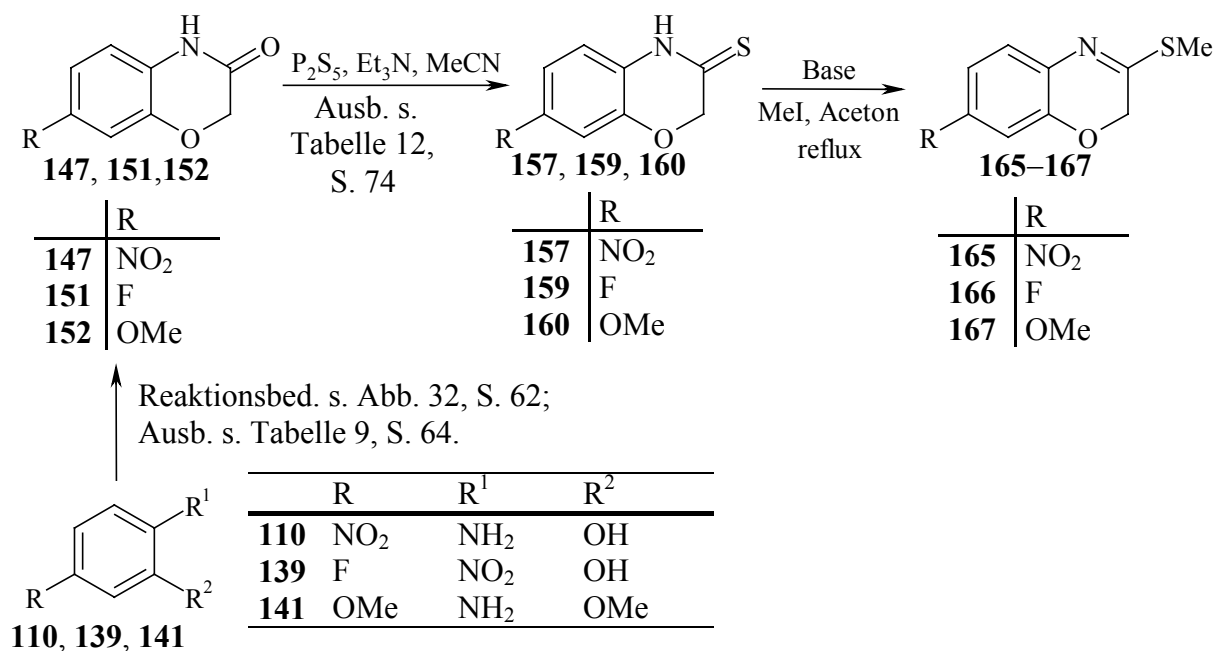
165 ist literaturbekannt;^[73a] **166** und **167** stellen neue Verbindungen dar. Die Synthese von **165**–**167** aus der entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-thionen ist in Abb. 41 veranschaulicht; die zugehörigen Daten sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

^{a)} Der Versuch, die Vorschrift von MAZHARUDDIN und THYAGARAJAN^[71] auf **157** zur Herstellung von **165** zu übertragen, schlug fehl. Die Vielzahl an Nebenprodukten lässt sich weitgehend auf die benzolsubstituierende Nitro-Gruppe in **157**, meistens nicht kompatibel mit stark alkalischen Bedingungen, zurückzuführen.

Tabelle 16: Edukte, eingesetzte Base, erhaltene Ausbeuten und Literaturausbeuten von **165–167**.

3-Methylthio- 1,4-benzoxazin	R	Edukt	Base	Ausbeute [%]	Ausbeute in Lit. [%]
165	NO ₂	157	K ₂ CO ₃	84	80 ^[81]
			KOH(aq.)	—	75 ^[73a]
166	F	159	K ₂ CO ₃	61	—
167	OMe	160	KOH	quant.	—

Die Gesamtsynthesen von **165–167** sind schematisch in Abb. 42 dargestellt. Die entsprechend erzielten Gesamtausbeuten, bezogen jeweils auf die kommerziell erhältliche Startverbindung, Schmelzpunkte und jeweiligen Literaturdaten sind in Tabelle 17 zusammengestellt.

**Abb. 42:** Die angewandten Gesamtsynthesen für **165–167**.**Tabelle 17:** Gesamtausbeuten, Schmp. und Literaturdaten von **165–167**.

3-Methylthio- 1,4-benzoxazin	R	Gesamtausbeute ^[a] [%]	Schmp. [°C]	Schmp. in Lit. [°C]
165	NO ₂	Σ 40 ^[b]	145–147	136 ^[81]
		—	—	147–148 ^[73a]
166	F	Σ 15 ^[c]	55–58	—
167	OMe	Σ 44 ^[d]	39–40	—

[a]: s. Abb. 42; [b]: bezogen auf **110**; [c]: bezogen auf **139**; [d]: bezogen auf **141**.

3.3.3.2 Synthesen der tautomeren 3-Amino-2*H*-1,4-benzoxazine 168–170 und der 3-Amino-2*H*,4*H*-1,4-benzoxazinium-Derivate 172a,b und 176

Zur Herstellung der Amidine **168–170** und **172a,b** wurde in dieser Arbeit das bei der Synthese verschiedener Heterocyclen bewährte Aminierungsverfahren der entsprechenden Thioxo-Verbindungen, in diesem Fall der 1,4-Benzoxazin-3-thione, angewandt (Syntheseweg I). Die hierbei verlaufende nucleophile Substitution der Thioxo-Gruppe der Thiolactam-Einheit durch die Amino-Gruppe stellt oft eine zuverlässige Syntheseroute zu cyclischen Amidinen dar. Dabei wurden die Arbeitsvorschriften in Anlehnung an das Verfahren von SHRIDHAR *et al.*^[73b] (s. AAV 9) gestaltet. Als Aminierungsreagens wurde Ammoniak (ca. 60 Äquivalente) als 7 N-Lösung in Methanol verwendet; die konz. ammoniakalische Lösung in Methanol fungiert gleichzeitig als Reaktionsmedium. Infolge der begrenzten Löslichkeit der 1,4-Benzoxazin-3-thione erfolgten die Reaktionen in Suspension und, bedingt durch die Natur des Aminierungsreagens, unter 0 °C und über relativ lange Reaktionszeiten (3–5 d). Die Reaktionen wurden aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit der 1,4-Benzoxazin-3-thione nur einmal durchgeführt; die erzielten Ausbeuten sind demzufolge nicht optimiert. Trotzdem wurde **169** in nahezu quant. Ausbeute gewonnen und die Aminierung von **157** bzw. **160** lieferte **168** bzw. **170** in befriedigenden Ausbeuten. Die für **168**, der einzige literaturbekannte Vertreter, erzielte Ausbeute von 52 % entspricht in etwa der Literatursausbeute von 65 %^[73b] (s. Tabelle 18, S. 89).

Bei den verwendeten Ansatzgrößen hat sich die Flash-Chromatographie in der Reihe der Amidine **168–170** als die geeignetste Reinigungsmethode erwiesen, wobei die erforderliche Verwendung von stark polaren Laufmitteln zu bemerken ist. Die säulenchromatographische Aufarbeitung führt allerdings infolge der hohen Polarität der Verbindungen zu Produktverlusten.

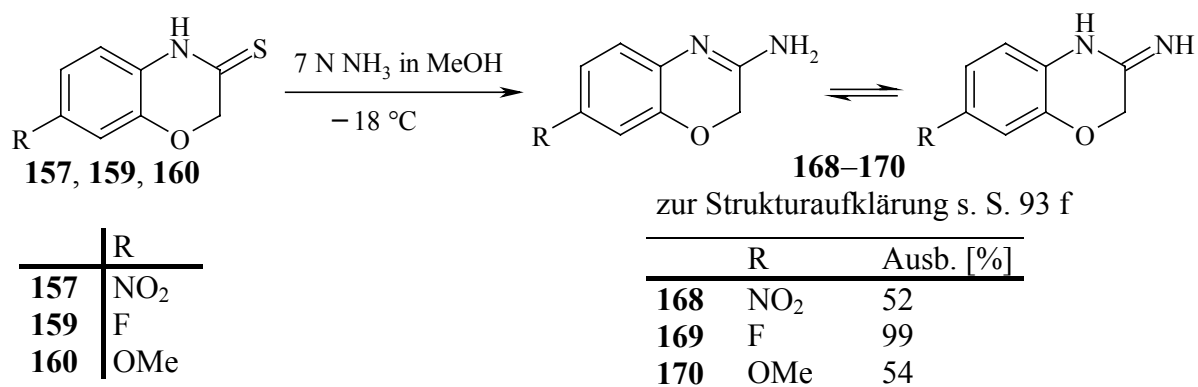


Abb. 43: Herstellung der Amidine **168–170** durch Aminierung (Syntheseweg I) der 1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione **157, 159, 160**.

Da im Fall von Amidin **171** infolge der Anwesenheit von zwei Amino-Gruppen eine geringe Stabilität gegenüber Luftsauerstoff zu erwarten ist, wurde versucht, die Verbindung in Form ihres Doppelsalzes zu stabilisieren. Dies hat keinen Einfluss auf die Färbeargebnisse, da die Haarfärbetests im basischen Milieu durchgeführt werden. Demnach lieferte das Versetzen der aufgearbeiteten Aminierungslösung, nämlich des Rohproduktes **171**, mit konz. HCl in Ethanol unter kurzem Sieden ein Gemisch aus überwiegend dem gewünschten Doppelsalz **172a** und dem Monosalz **172b** mit einem guten Umsatz von 73 % (bezogen auf **161**).

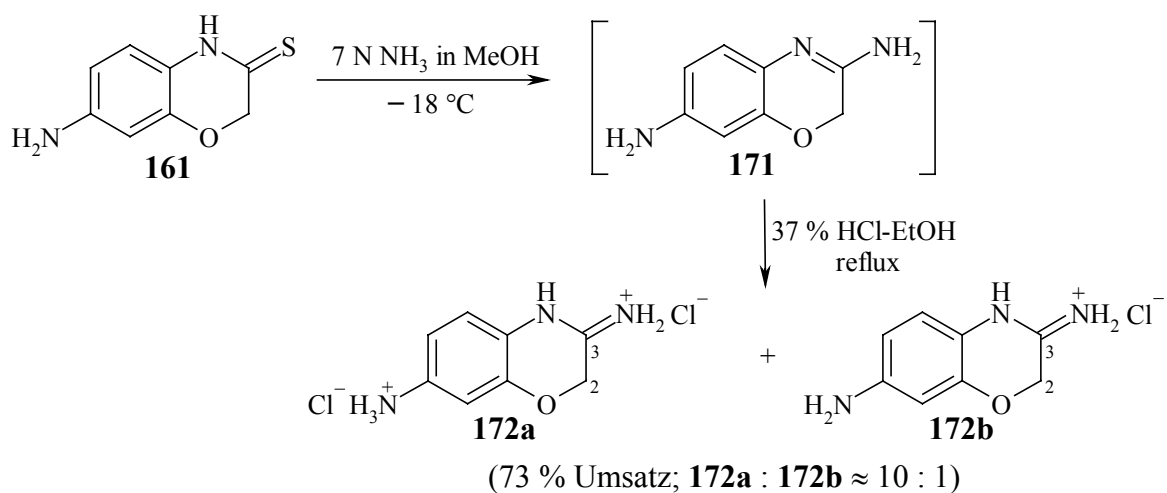


Abb. 44: Herstellung von **172a,b** durch Aminierung (Syntheseweg I) des 1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thions **161**.

Beim Versetzen mit konz. HCl tritt möglicherweise ein geringer Produktverlust infolge der sauren Hydrolyse der Amidin-Einheit auf. Daher sollte eine lange Rückflusszeit vermieden werden. Die Aufarbeitung wurde aus denselben Gründen wasserfrei durchgeführt. Eine Trennung der Salze war nicht erforderlich, da **172a,b** unter den basischen Bedingungen der Haarfärbetests die gleiche Chromophorvorstufe **171** liefern. Der Protonierungsgrad bzw. der Anteil der Salze in Gemisch wurde auf Basis des Cl-Gehaltes aus der Elementaranalyse annähernd bestimmt.

172a,b lieferte bei Haarfärbetests vielversprechende Ergebnisse als Entwickler für permanente Haarfärbesysteme. Daher bot sich an, das als Salz stabilisierte Stellungsisomer von **171**, nämlich das 3,6-Diamino-1,4-benzoxazinium-dichlorid (**176**), ebenfalls färberisch zu untersuchen. Allerdings gestaltete sich seine Herstellung durch Syntheseweg I aufgrund der stark eingeschränkten Verfügbarkeit des 1,4-Benzoxazin-3-thions **162** sehr mühevoll und zeitaufwändig. **162** wurde selbst als Farbvorstufe untersucht und daher wurden größere Mengen von ihm benötigt. Folglich wurde nach alternativen Syntheserouten gesucht. Die Idee für Syntheseweg II (s. Abb. 45) stammt aus der Arbeit von HIRANO *et al.*^[83] zur Synthese des

3-Amino-2*H*,4*H*-1,4-benzothiazinium-Gerüsts durch intramolekulare säurekatalysierte Kondensation von *o*-Amino-*S*-cyanomethylthiophenol (s. Abschnitt 3.4.3.2, S. 157). Diese Zwischenstufe ist relativ leicht aus dem unsubstituierten *o*-Aminothiophenol zugänglich.

Wie bereits in Kapitel 3.2 erwähnt, sind die *o*-Aminophenole ambidente Nucleophile. Daher lässt sich die obige Methode nicht ohne Weiteres auf die Sauerstoff-Analoga übertragen. Eine selektive *O*-Cyanomethylierung im Fall von **173** ist infolge der Anwesenheit von zwei Amino-Gruppen erfahrungsgemäß eher ausgeschlossen. Deshalb war es erforderlich, beide Amino-Gruppen in **173** zuerst zu schützen. Die Blockierung der Amino-Gruppen erfolgt als *t*-Butylcarbamat (NHBOC). Wegen der benötigten zweifachen Blockierung und des Vorliegens von **173** als in organischen Lösungsmitteln schwer löslichen Doppelsalz, war es allerdings schwierig **173** zu schützen, so dass seine Reaktion mit Di-*t*-butyldicarbonat (in leichtem Überschuss eingesetzt) und Triethylamin als Co-Reagens in siedendem THF das *N,N'*-doppelgeschützte *o*-Aminophenol **174** nur in mäßiger Ausbeute lieferte (s. Versuch 6.8.5 (i)). Hierbei fungiert Triethylamin gleichzeitig als Deprotonierungsbase zur Erzeugung der freien Amino-Gruppen. Überdies ist eine vollständige Fixierung der Salzsäure notwendig, um eine Spaltung des Di-*t*-butyldicarbonats oder eine Entschützung des entstandenen Produkt **174** zu vermeiden. Die Verwendung von stärkeren Alkalibasen zu diesem Zweck ist durch die Anwesenheit der Phenolgruppe in **173** nicht möglich. Wie bereits bemerkt, erschwert die schlechte Löslichkeit von **173** in THF die Reaktion erheblich. Die Verwendung eines polareren Reaktionsmediums, nämlich von Methanol, anstelle von THF, erhöht die Ausbeute nicht. Des Weiteren entsteht als Nebenprodukt das dreifach geschützte *N,N',O*-Tris(BOC)-Derivat als Folge der notwendigen refluxierenden Bedingungen, welches sich im Fall von *o*-Aminophenolen derartiger Struktur kaum vermeiden lässt; seine Entfernung erfolgt allerdings säulenchromatographisch problemlos. Weitere Anstrengungen zur Erhöhung der Ausbeute an **174** wurden aus zeitlichen Gründen nicht gemacht und haben sich auch nicht als erforderlich erwiesen. **176** war mittels Syntheseweg II in ausreichenden Mengen zugänglich für die Untersuchung seiner Performance als Haarfarbstoff.

Ferner wurde die S_N2-artig ablaufende Cyanomethylierung von **174** mit Bromessigsäurenitril unter Verwendung von wasserfreiem K₂CO₃ als Deprotonierungsbase in siedendem Aceton durchgeführt (s. Abb. 45). Auf diese Weise lässt sich **174** glatt mit 86 %iger Ausbeute in **175** überführen. Der letzte Arbeitsschritt zur Synthese von **176** über Syntheseweg II bezieht das Entschützen der Amino-Gruppen in **175** und nachfolgende *in situ* intramolekulare Cyclisierung des intermediär entstandenen 4-Cyanomethoxy-1,3-phenylendiamins mitein.

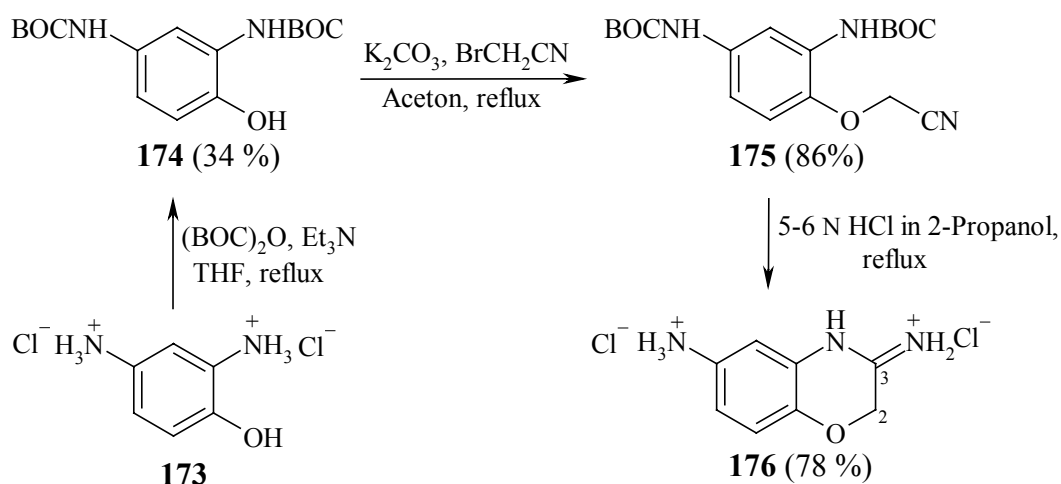


Abb. 45: Der mehrstufige Syntheseweg II zur Herstellung von **176**.

Es ist bekannt,^[84] dass der unsubstituierte Vertreter der 3-Amino-1,4-benzoxazine (**IX**, $\text{X} = \text{O}$, $\text{R} = \text{H}$) in wässrigen Säuren leicht zu 1,4-Benzoxazin-3-on (**155**) hydrolysiert. Da dieses Verhalten üblich für Amidine ist, muss generell ein wässriges Milieu vermieden werden. Folglich wurde zum Entschützen die kommerziell erhältliche 5-6 N HCl-Lösung in 2-Propanol (fungiert gleichzeitig als Reaktionsmedium) unter refluxierenden Bedingungen verwendet (s. Abb. 45, Versuch 6.8.5 (iii)). Die Reaktion ist schnell (30 min), wobei **176** unmittelbar im Reaktionsmedium ausfällt.^{a)} Unerwartet zeigt **176** eine relativ hohe Hygroskopizität, so dass das Disalz gemäß Elementaranalyse überwiegend als Monohydrat (78 %ige Ausbeute) vorliegt, wobei die Aufnahme von Wasser aus der Luft unerfreulicherweise geringe Zersetzung der Verbindung verursacht.

Aufgrund der aufwändigen Synthese der 1,4-Benzoxazin-3-thione, der für Syntheseweg I benötigten Edukte, stellt der angewandte Syntheseweg II eine elegante und besser zugängliche Syntheseroute zu am Benzolring variiert substituierten (außer säureempfindlichen Resten) 3-Amino-1,4-benzoxazin-Derivaten dar. Die einzelnen Synthesesequenzen: Blockierung der Amino-Gruppe, O-Cyanomethylierung, Entschützen und innere Cyclisierung zeichnen sich meistens durch einen glatten Verlauf und unkomplizierte Isolierung der jeweiligen Produkte in reiner Form (bei der Synthese von **176** lassen sich die bei Blockierung aufgetretenen Probleme weitgehend auf die Anwesenheit von zwei Amino-Gruppen zurückführen) aus. Des Weiteren werden die Heterocyclen schon in stabilisierter Form (als Salz) gewonnen.

Der mehrstufige Syntheseweg II stellt für Heterocyclen der allg. Struktur **X** ($\text{X} = \text{O}$) ein neues Herstellungsverfahren dar.

^{a)} Mit konz. Salzsäure in ethanolischer Lösung unter refluxierenden Bedingungen bildet sich 1,4-Benzoxazin-3-on **154** als Hydrolyseprodukt in beträchtlichen Mengen.

Die erzielten Ausbeuten für **168–170** und **172a,b**, bzw. Gesamtausbeute für **176** sind in Tabelle 18 angegeben. Die Gesamtsynthesen von **168–172a,b** sind schematisch in Abb. 46 dargestellt; für **176** s. Abb. 45.

Tabelle 18: Edukte, Synthesewege, erhaltene Ausbeuten bzw. Gesamtausbeute und Literaturausbeuten von **168–170**, **172a,b** und **176**.

Amidin	R ^[b]	Edukt	Syntheseweg	Ausb./ Gesamtausb. [%]	Ausbeute in Lit. [%]
168	7-NO ₂	157	I	52	65 ^[73b]
169	7-F	159	I	99	—
170	7-OMe	160	I	54	—
172a ^[a]	7-NH ₃ ⁺ Cl ⁻	161	I	73 ^[c]	—
172b ^[a]	7-NH ₂				
176	6-NH ₃ ⁺ Cl ⁻	173	II	Σ 23	—

[a]: zusammen in Gemisch isoliert; [b]: Bezifferung s. S.82 eingangs;

[c]: stellt der Umsatz von **161** zu (**172a** + **172b**) dar.

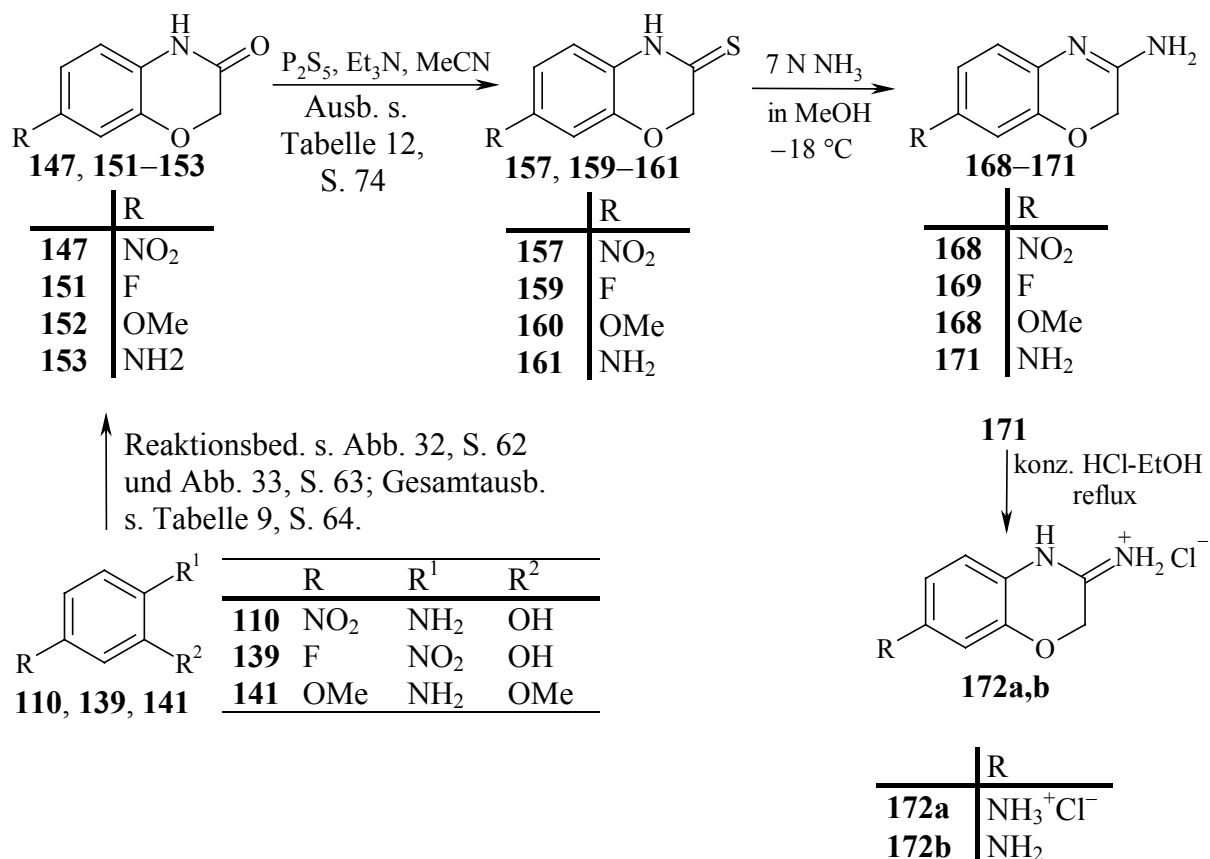


Abb. 46: Die Synthese von **168–172a,b** (Strukturdetails sind dem Abschnitt 3.3.3.3 zu entnehmen).

Die erzielten Gesamtausbeuten bezogen jeweils auf die käufliche Startverbindung und Daten von **168–170**, **172a,b** und **176** sind der Tabelle 19 zu entnehmen.

Tabelle 19: Gesamtausbeuten, Schmelzpunkte und Literaturdaten von **168–170**, **172a,b** und **176**.

Amidin	R ^[b]	Gesamtausb. [%]	Schmp. [°C]	Lit. Schmp. [°C]
168	7-NO ₂	Σ 25 ^[c]	206–207	217–219 ^[73b]
169	7-F	Σ 24 ^[d]	148–150	—
170	7-OMe	Σ 24 ^[e]	160–161 ^[h]	—
172a ^[a]	7-NH ₃ ⁺ Cl [−]	Σ 31 ^[f]	293–295 ^[i]	—
172b ^[a]	7-NH ₂			
176	6-NH ₃ ⁺ Cl [−]	Σ 23 ^[g]	> 270 ^[j]	—

[a]: zusammen im Gemisch isoliert; [b]: Bezifferung s. S. 82 eingangs; [c]: bezogen auf **110**, über drei Stufen [d]: bezogen auf **139**, über fünf Stufen; [e]: bezogen auf **141**, über fünf Stufen; [f]: bezogen auf **110**, über vier Stufen; [g]: bezogen auf **173**; [h]: Zers.; [i]: für das Gemisch mit überwiegendem Disalz **172a**, Zers.

3.3.3.3 Ausgewählte Eigenschaften von **165–170**, **172a,b** und **176**

Außer dem Nitro-Derivat **165** stellen die synthetisierten 3-Methylthio-1,4-benzoxazine farblose, niedrigschmelzende, unangenehm riechende Feststoffe dar. Ihre niedrigen Schmelzpunkte (s. Tabelle 17) und Geruch lassen sich weitgehend auf die Thiomethylgruppen zurückzuführen. Alle Derivate sind sehr gut lagerbeständig.

Die Amidine **168–170** zeichnen sich i. A. durch begrenzte Löslichkeit und geringe Tendenz zur Kristallisation aus und wurden daher als amorphe analysenreine Pulver gewonnen. Trotz ihrer Amino-Gruppe am Oxazinring weisen die Verbindungen keine hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff auf. Die Chloride **172a,b** und **176** stellen an Luft oxidationsbeständige Verbindungen dar. Kennzeichnend für alle Amidine ist ihre hohe Empfindlichkeit gegenüber wässrigen Säuren: Sie werden leicht beim niedrigen pH-Wert zu den entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-onen hydrolysiert. In wässrigem basischem Milieu sind die Verbindungen dagegen stabil.

3.3.3.3.1 3-Methylthio-2H-1,4-benzoxazine **165–167** - spektroskopische Betrachtungen

Da es sich um lediglich drei Verbindungen handelt, werden alle spektroskopische Befunde zusammen diskutiert.

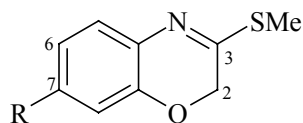
Die ^1H NMR-Spektren von **165–167** weisen charakteristische scharfe Singulets bei ca. 4.51 ppm auf, welche den Methylenprotonen des Oxazinrings zuzuordnen sind. Entsprechend erscheinen die Signale für C-2-Kohlenstoffatome in den ^{13}C NMR-Spektren bei $\delta = 65.1\text{--}65.3$ ppm. Hierbei ist kein Substituenteneffekt zu erkennen; die chemischen Verschiebungen sind in der Reihe **165–167** nahezu gleich.

Im Vergleich zu den analog substituierten 1,4-Benzoxazin-3-(thi)onen sind hier die obigen Signalen hochfeldverschoben, die betreffenden Atome stärker abgeschirmt. Bedingt durch die höhere Elektronendichte an C-2 sollte die Oxidationsbereitschaft von **165–167** ebenfalls erhöht sein (für Färbeergebnisse, s. Abschnitt 4.2.2.1, S. 187).

In den ^1H -Spektren erscheint die Absorption der am Schwefel gebundenen Methylprotonen bei hohem Feld: $\delta = 2.52\text{--}2.57$ ppm. Das Methylkohlenstoffatom ist in ^{13}C NMR-Spektren im Bereich 11.7–12.1 ppm zu erkennen. Interessant und gleichzeitig kennzeichnend ist die chemische Verschiebung in ^{13}C -Resonanz des C-3-Kohlenstoffatoms des Oxazinrings. Sie liegt im Bereich 159.1–168.4 ppm und entspricht somit in etwa der Absorption des Carbonylkohlenstoffs (C-3) der 1,4-Benzoxazin-3-one. Da die Doppelbindung $\text{C}(3)=\text{N}$ mit dem Benzolring in Konjugation vorliegt, lässt sich der elektronische Einfluss der in 7-Position gebundenen Reste R auf die Elektronendichte am C-3 und somit auf seine chemische Verschiebung in ^{13}C -Resonanz deutlich erkennen. Die chemischen Verschiebung spiegeln die Stärke des Akzeptor- bzw. Donatorvermögens der Substituenten R wider. Demnach liegt das C-3-Signal in **165**, welches in der 7-Position die NO_2 -Gruppe als starken π -Akzeptor trägt, gegenüber **167** um $\Delta\delta = 9.3$ ppm deutlich tieffeldverschoben. In **167** bewirkt die Methoxy-Gruppe als mittelstarker π -Donator eine deutliche Erhöhung der Elektronendichte an C-3. Ausgewählte chemische Verschiebungen sind in Tabelle 20 aufgelistet.

Die Methylthioimide **165–167** liegen ausschließlich in 2*H*-Form vor; eine Imin-Enamin-Tautomerie ($2\text{H} \rightleftharpoons 4\text{H}$) tritt im Fall dieser Verbindungen nicht auf. Die obigen NMR-spektroskopischen Befunde sind dafür beweiskräftig.

Als Thioimide sollen die Verbindungen **165–167** in ihren IR-Spektren Absorptionen für die Imin-Gruppe aufweisen. In der Regel lässt sich die $(\text{C}=\text{N})$ -Valenzschwingung infolge der Nähe der $(\text{C}=\text{C})$ -Valenzschwingungsregion schwer identifizieren. HÄFELINGER^[82] gibt die $(\text{C}=\text{N})$ -Valenzschwingungen für konjugierte Thioimide bei ungefähr 1613 cm^{-1} an. Für **165–167** liegt die $(\text{C}=\text{N})$ -Absorptionsbande bei 1596 bzw. 1614 cm^{-1} . Der letzte Wert charakterisiert beide Verbindungen **166** und **167**.

Tabelle 20: Ausgewählte NMR- (gemessen in CDCl₃) und IR-spektroskopische Daten der 3-Methylthio-2*H*-1,4-benzoxazine **165–167**.

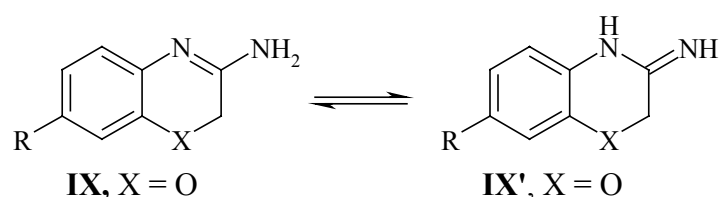
Derivat	R	$\delta(2\text{-H})^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{S-CH}_3)^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-2})^{[b]}$ [ppm]	$\delta(\text{S-CH}_3)^{[b]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})^{[b]}$ [ppm]	$\tilde{\nu}(\text{C=N})^{[c]}$ [cm ⁻¹]
165	NO ₂	4.51	2.52	65.3	12.1	168.4	1596 (m)
166	F	4.52	2.57	65.1	11.7	161.1	1614 (vs)
167	OMe	4.51	2.57	65.3	11.7	159.1	1614 (vs)

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: Messfrequenz: 100.6 MHz; [c]: gemessen im festen Zustand.

Mit Ausnahme von **165** stellen **166** und **167** farblose Verbindungen dar. Sie können dementsprechend nur als Entwicklerkomponenten fungieren und daher wird auf die Analyse ihres Lichtabsorptionsverhaltens verzichtet. Im Fall von **165** liegt der längstwellige $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang (in MeCN) bei 360 nm (breit) und der zugehörige Extinktionskoeffizient beträgt 11500 L·mol⁻¹·cm⁻¹. **165** wurde als glänzender gelber Feststoff isoliert und sowohl als neuartige Entwicklerkomponente als auch als Direktzieher eingesetzt. **165** hat sich insbes. als Direktzieher durchgesetzt (s. Abschnitt 4.2.1.1, S. 180).

3.3.3.3.2 Amidine 168–170, 172a,b und 176 – Imin-Enamin-Tautomerie

In der Regel verkörpern die Amidine Verbindungen mit ausgeprägter Tendenz zur Imin-Enamin-Tautomerie; die Tautomerie wird auf die exocyclische Amino-Gruppe bezogen. 3-Amino-2*H*-1,4-benzoxazine stellen in dieser Hinsicht tautomeriefähige *N*-monosubstituierte cyclische Amidine dar, wobei sich die Frage stellt, welches der beiden Tautomere, unten abgebildet, in Lösung bzw. im festen Zustand überwiegt. Die Imin-Form wird hierbei durch die Strich-Indices angedeutet (**IX'**). Es wird zuerst die Struktur der Amidine als freie Basen, nämlich die Struktur von **168–170**, diskutiert.



Auffällig bei Betrachtung der beiden Tautomere ist, dass die C=N-Doppelbindung des Oxazinrings lediglich in Tautomer **IX** in Konjugation mit dem Benzolring vorliegt. Auf Basis einfacher elektronentheoretischer Überlegungen geht hervor, dass **IX** die stabilere Form darstellt. Für die genauere Strukturbestimmung der Amidin-Einheit in **168–170** sind insbes. die ^1H NMR- und IR-Spektren der Verbindungen von hohem Informationsgehalt.

Demnach ist in dipolar aprotischen Lösungsmitteln (wie $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ und $[\text{D}_6]\text{Aceton}$) in der ^1H -Resonanz ein breites Singulett für zwei NH-Protonen in der Region 6.08–6.78 ppm bei **169** und **170** zu erkennen (s. Tabelle 21). Dies spricht für das Tautomer **IX** und schließt **IX'** aus, wobei zwei getrennte NH-Absorptionen zu erwarten sind. Dies wird in der Tat vom ^1H NMR-Spektrum von **168** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ bestätigt, worin sich zwei relativ breite NH-Signale bei 7.46 bzw. 7.77 ppm identifizieren lassen. (s. Tabelle 21).

In CDCl_3 ist in den ^1H NMR-Spektren von **169** und **170** eine Verdoppelung^{a)} der Signale zu erkennen, wobei die zusätzlich aufgetretenen zuerst schwachen Signale in Intensität mit der Zeit zunehmen. Dies weist auf die Anwesenheit beider Tautomere hin, welche im Gleichgewicht vorliegen. Die ^1H NMR-Spektren von **169** und **170** zeigen jeweils für die primäre Amino-Gruppe des Tautomers **IX** eine breite Absorption annähernd bei 4.80 ppm. Die NH-Signale des Tautomers **IX'** lassen sich nicht genau lokalisieren. Sie liegen verdeckt unter den Signalen der aromatischen Protonen im Bereich von 6.60–6.75 ppm im Fall von **169** bzw. 6.48–6.55 ppm bei **170**, was sich durch D_2O -Austausch vermuten lässt.

Die ^1H NMR-Spektren weisen demnach darauf hin, dass die Amidine in CDCl_3 zur Imin-Enamin-Tautomerie neigen. In dipolar aprotischen Lösungsmitteln überwiegt das Enamin-Tautomer **IX** bei **169** und **170** bzw. das Imin-Tautomer **IX'** im Fall von **168**; es ist bekannt, dass solche Lösungsmittel in der Regel H-Brücken mit den zu messenden Verbindungen eingehen, wobei das Sauerstoffatom des Lösungsmittels als Akzeptor fungiert. Diese H-Brücken stabilisieren in der Regel eines der beiden Tautomere, wie auch bei **168–170** der Fall ist. Ähnliche Lösungsmiteleinflüsse treten bei *N*-Arylamidinen **177–182** auf (s. Abschnitt 3.3.4.2; Abb. 55, S. 108) und sind, aufgrund struktureller Ähnlichkeit auch bei **168–170** anzunehmen.

Interessant erscheint nun die Tatsache, dass MAZHARUDDIN und THYAGARAJAN, anhand des erhaltenen ^1H NMR-Spektrums (δ (NH) = 5.90 ppm, breites Singulett in CDCl_3), dem unsubstituierten Vertreter (R = H) die Struktur **IX** zugeordnet haben.^[84]

^{a)} Die Verdoppelung der Signale lässt sich ebenfalls in den ^{13}C NMR-Spektren zu erkennen.

Tabelle 21: Ausgewählte NMR- und IR-Daten von **168–170**.

Amidin	R	$\delta(\text{NH})^{[a]}$ [ppm]	$\tilde{\nu}(\text{N-H})^{[e]}$ [cm^{-1}]
168	NO ₂	7.46, 7.77 ^[b]	3389 (m), 3357 (m), 3300 (w)
169	F	6.78 ^[b] 4.74, 6.60–6.75 ^[c]	3482 (m), 3466 (m)
170	OMe	6.08 ^[d] 4.84, 6.48–6.55 ^[c]	3413 (s), 3328 (w)

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: in [D₆]DMSO; [c]: in CDCl₃;[d]: in [D₆]Aceton; [e]: gemessen im festen Zustand.

Das IR-Spektrum im festen Zustand des unsubstituierten Vertreters (**IX**, X = O, R = H) ist nicht literaturbekannt. Das IR-Spektrum von **169** zeigt zwei scharfe mittelstarke (N-H)-Absorptionsbanden bei 3482 bzw. 3466 cm^{-1} mit einer Intensität von 100 : 98 entsprechend der asymmetrischen und symmetrischen (N-H)-Valenzschwingung. Auf die Dominanz von **IX** im festen Zustand lässt sich bei **169** demnach eindeutig schließen.

Das IR-Spektrum von **170** ist dadurch besonders interessant, dass es bei 3413 cm^{-1} eine intensive scharfe (N-H)-Absorptionsbande liegt. Zusätzlich tritt bei 3328 cm^{-1} eine schwache Bande auf. Die erste Bande ist dabei der (N-H)-Valenzschwingung einer sekundären Amino-Gruppe zuzuordnen, die zweite Bande entspricht einer Imino-Gruppe. Demnach liegt **170** im festen Zustand vorwiegend in Imin-Form **IX'** vor. Sehr wahrscheinlich resultiert ein derartiges Verhalten infolge der in 7-Stellung gebundenen elektronenschiebenden Methoxy-Gruppe **170**. Im Fall von **170'** ist eine Ladungsverteilung durch die konjugierte (C=N)-Doppelbindung auch über das C-3-Kohlenstoffatom möglich. Ein weiteres Ausdehnen der negativen Ladung über den ganzen Oxazinring ist jedoch nicht möglich. Wenn man die beiden resultierenden polarisierten Resonanzstrukturen **170a** und **170b**, in Abb. 47 abgebildet, betrachtet, wird es klar, dass **170a** durch Abstoßung der lokalisierten Elektronenpaaren am C-3 bzw. am Stickstoff der Amino-Gruppe erheblich destabilisiert wird. Ferner ist beim Stickstoffatom N-4 ebenfalls ein abstoßendes Elektronenpaar lokalisiert. In **170b** ist die Elektronenabstoßung deutlich vermindert, da die negative Ladung über den Benzolring verteilt ist und die Elektronendichte am C-10 im Vergleich zu der am C-3 dadurch geringer ist. Elektronenabstoßende Wechselwirkungen treten hier lediglich mit N-4 auf.

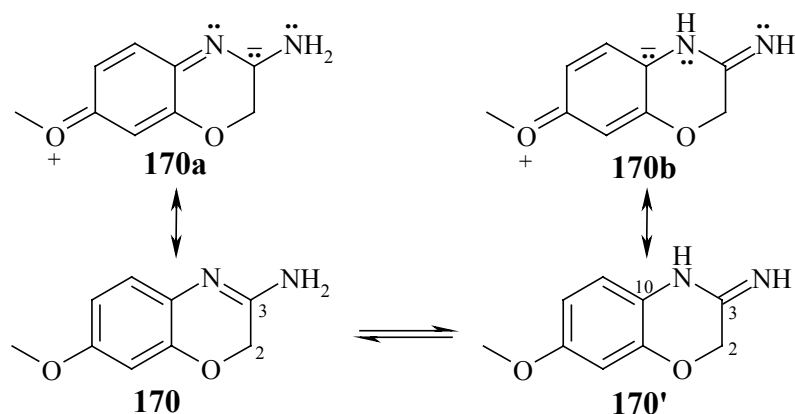


Abb. 47: Destabilisierung des Enamin-Tautomers **170** durch den mesomeren Effekt der Methoxy-Gruppe.

Das IR-Spektrum von **168** zeigt zwei mittelstarke (N-H)-Absorptionsbanden bei 3389 bzw. 3357 cm^{-1} , welche z. T. überlappen. Zusätzlich tritt bei 3300 cm^{-1} eine schwache Schulter auf. Die erste o.a. Bande, welche auch die intensivste ist, ist der (N-H)-Valenzschwingung der sekundären Amino-Gruppe des Tautomers **IX'** zuzuordnen.

Das Verhalten des Nitro-Vertreters **168** sowohl in Lösung als auch im festen Zustand, wobei das Imin-Tautomer **IX'** jeweils deutlich bevorzugt ist, ist unerwartet und lässt sich schwer erklären. Möglicherweise treten auch hier, wie im Fall von **170**, elektronische Effekte und darüber hinaus für das Imin-Tautomer stabilisierende Lösungsmiteleinflüsse auf. Im festen Zustand lässt sich vermutlich das Imin-Tautomer durch die H-Brücken (ggf. cyclische Dimere) stärker als das Enamin-Tautomer stabilisieren.

168 stellt allerdings keine Ausnahme dar; sein Schwefel-Analogon **230** zeigt ein identisches NMR- bzw. IR-spektroskopisches Verhalten (s. Abschnitt 3.4.3.3, S. 160).

SHRIDHAR *et al.*^[73b] ordnen der Verbindungen hingegen die Struktur **IX** zu, allerdings ohne nähere Begründung. Die Bezeichnung des einzelnen Amidins **168–170** richtet sich in dieser Arbeit nach dem im festen Zustand überwiegenden Tautomer.

Für eine Strukturaufklärung von **172a,b** und **176** ist zuerst die Frage, bei welchem Stickstoffatom die Protonierung stattfindet, zu beantworten. Wenn man das Verhalten des Tautomers **IX** analysiert, erscheint die Protonierung der primären Amino-Gruppe unter Bildung der Spezies **Xa** im Vergleich zu Protonierung des Iminstickstoffatoms sehr unwahrscheinlich. In zweitem Fall erfolgt eine Delokalisierung der positiven Ladung unter Beteiligung beider Stickstoffatome wie unten in Abb. 48 durch die beiden Resonanzstrukturen veranschaulicht; eine Verteilung der positiven Ladung und somit eine Stabilisierung im Fall von **Xa** ist hingegen nicht möglich. Grundsätzlich aus denselben Gründen ist die Protonierung

im Fall des Tautomers **IX'** ebenfalls am Iminstickstoffatom stark begünstigt. Folglich liefern beide Tautomere die gleichen mesomeren protonierten Spezies.

Aus resonanzenergetischen Betrachtungen der protonierten Spezies folgt demnach, dass die Protonierung am Imin-Stickstoffatom stattfindet. Auf dasselbe Resultat weist die Resonanzstruktur **IXa** hin, welche sehr deutlich zeigt, dass das Imin-Stickstoffatom der basischere ist. Dass die Amidine generell am Imin-Stickstoffatom z. B. alkyliert werden, haben KEBRLE und HOFFMANN experimentell bestätigt.^[85]

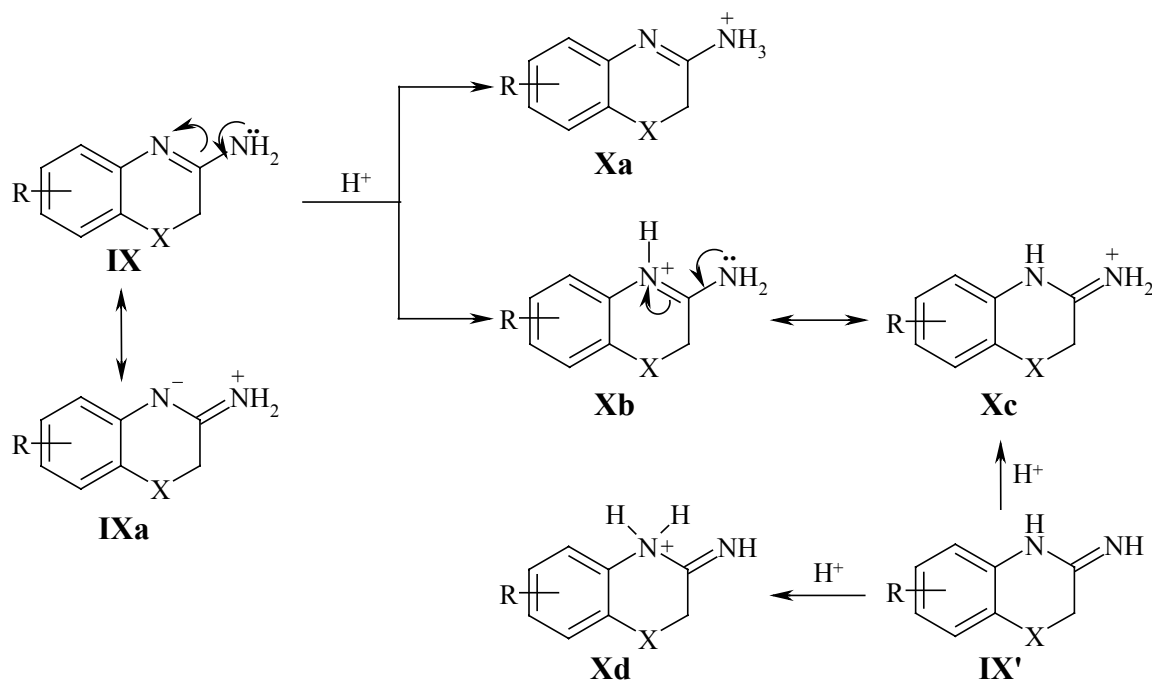
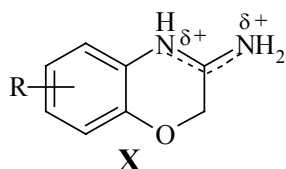


Abb. 48: Protonierung der Tautomere **IX** und **IX'** der 3-Amino-2H-1,4-benzoxazine; X = O.

Des Weiteren stellt sich die Frage, welche Resonanzstruktur **Xb** oder **Xc** in dem unten abgebildeten Resonanzhybrid **X** überwiegt.



Im Fall von **172a,b** sind für die protonierte Amidin-Einheit in 1H -Resonanz ($[D_6]DMSO$) drei unterschiedliche breite Singulets, jeweils für ein Proton und bei tiefem Feld lokalisiert, oberhalb von 9.70 ppm zu erkennen. **176** liefert ein breites Singulett bei ca. 10.3 ppm für zwei Protonen und ein scharfes Singulett bei ca. 11 ppm. Die erwähnten chemischen Verschiebungen der NH-Protonen weisen auf die Struktur **Xc** hin, welches ein exocyclisches Immonium-Kation enthält. Die Struktur **Xb** sollte in 1H -Resonanz eine kennzeichnende Absorption für die primäre Amino-Gruppe etwa im Bereich der NH-Protonen von **168–170**

(ca 7–8 ppm) liefern. Offenbar tritt, laut den obigen ^1H NMR-Befunden, für die Resonanzstruktur **Xc** stärkere stabilisierende Lösungsmittelleffekte auf, so dass die positive Ladung vermutlich über beide Stickstoffatome verteilt bleibt, aber bevorzugt vom exocyclischen Imin-Stickstoffatom getragen wird. Daher sind die Verbindungen in Abb. 44–46 durch die Struktur **Xc** dargestellt. HIRANO *et al.*^[83] ordnet dem Grundkörper 2*H*,4*H*-1,4-Benzothiazinium-monochlorid (**X**, R = H, X = S) Struktur **Xc** zu. Für die Struktur seines Sauerstoff-Analogons sind allerdings keine genauen Literaturangaben verfügbar.

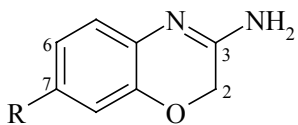
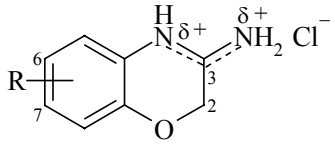
3.3.3.3 Weitere NMR-und UV/Vis-spektroskopische Betrachtungen der Amidine **168–170**, **172a,b** und **176**

Die ^1H NMR-Spektren der Amidine **168–170** zeichnen sich durch scharfe Singulets im Bereich 3.49–4.44 ppm aus, welche den Methylenprotonen des Oxazinrings zuzuordnen sind. Die entsprechenden ^{13}C -Signale für die C-2-Kohlenstoffatome liegen bei $\delta = 61.5\text{--}62.6$ ppm (s. Tabelle 22). Somit sind die Signale im Vergleich zu den gleich substituierten 1,4-Benzoxazin-3-(thi)onen ausgeprägt hochfeldverschoben (in ^1H -Resonanz max. $\Delta\delta = 1.5$ ppm im Fall der Nitro-Derivate **168** gegenüber **155**; in ^{13}C -Resonanz max. $\Delta\delta = 11.9$ ppm im Fall der Fluor-Derivate **169** gegenüber **158**). Im Vergleich zu den Thioimidaten **165–167** ist bei Amidinen **168–170** ebenfalls eine Hochfeldverschiebung der betreffenden Atome zu erkennen. Anhand der NMR-Daten ist demnach eine höhere Oxidierbarkeit an C-2 bei **168–170** gegenüber den anderen o. a. 1,4-Benzoxazin-Derivaten zu erwarten (für Färbeergebnisse s. Abschnitt 4.2.2.1, S. 189).

Bei **172a,b** tritt infolge der in 7-Stellung gebundenen Amino-Gruppe fast ausschließlich das *p*-PD-Verhalten auf, so dass die Labilität der 2-H-Protonen bzw. die Elektronendichte an C-2 für die Chromophorbildung nicht mehr entscheidend ist (s. Abschnitt 4.3, S. 198 f). Erwähnenswert bleibt jedoch, dass die Protonierung der Amidin-Einheit (**172a,b** und **176**) eine Entschirmung der betreffenden Atome hervorruft (s. Tabelle 22).

Die chemische Verschiebung in ^{13}C -Resonanz des C-3-Kohlenstoffatoms liegt im Bereich 156.8–159.6 ppm und entspricht somit (jedoch etwas hochfeldverschoben) der typischen Imin-Kohlenstoffabsorption.

Tabelle 22: Ausgewählte NMR-Daten der Amidine **168–170** (links), **172a,b** und **176** (rechts).

Amidin	R	$\delta(2\text{-H})^{[e]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-2})^{[f]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})^{[f]}$ [ppm]
168 ^[a]	7-NO ₂	3.49	61.7	159.6
169 ^[a]	7-F	4.44	61.5	157.4
170 ^[b]	7-OMe	3.73	62.6	156.8
172a ^[c]	7-NH ₃ ⁺ Cl ⁻	5.09	62.7	158.2
172b ^[c]	7-NH ₂	5.09	62.7	158.2
176 ^[d]	6-NH ₃ ⁺ Cl ⁻	4.60	66.7	164.7

[a]: in [D₆]DMSO; [b]: in [D₆]Aceton; [c]: isoliert im Gemisch – ca. 91 mol- % **172a** und 9 mol- % **172b**; [d]: liegt als Monohydrat; [e]: Messfrequenz 400.1 MHz; [f]: Messfrequenz 100.6 MHz.

Mit Ausnahme von **168** stellen die übrigen Amidine farblose Verbindungen dar. Sie können folglich nur als Farbvorstufen fungieren und daher wird auf die Analyse ihres Lichtabsorptionsverhaltens verzichtet. Im Fall von **168** liegt der längstwellige $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang (in MeCN) bei 373 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 14500 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). **168** wurde als gelber Feststoff isoliert und ebenfalls als Direktzieher eingesetzt. (s. Abschnitt 4.2.1.1, S. 180).

3.3.3.3.4 Massenspektrometrisches Verhalten der Amidine **168–170**, **172a,b** und **176**

Massenspektrometrisch weisen **168–170**, **172a,b** und **176** typisches Fragmentierungsverhalten am Oxazinring auf. Kennzeichnend ist der HCN-Verlust, welcher zu dem entsprechenden Benzoxazolin-Derivat als Radikalkation führt. Diese instabile Spezies weist eine hohe Tendenz zur Aromatisierung auf, so dass die Abspaltung eines Wasserstoffatoms die protonierte Form des Benzoxazol-Derivats liefert. Das Kation könnte ein weiteres Wasserstoffatom unter Bildung des Molekülions des entsprechenden Benzoxazols verlieren; das entsprechende Signal ist meistens von geringer Intensität. Die besprochenen Abspaltungen sind in Abb. 49 für den Fall von **170** veranschaulicht.

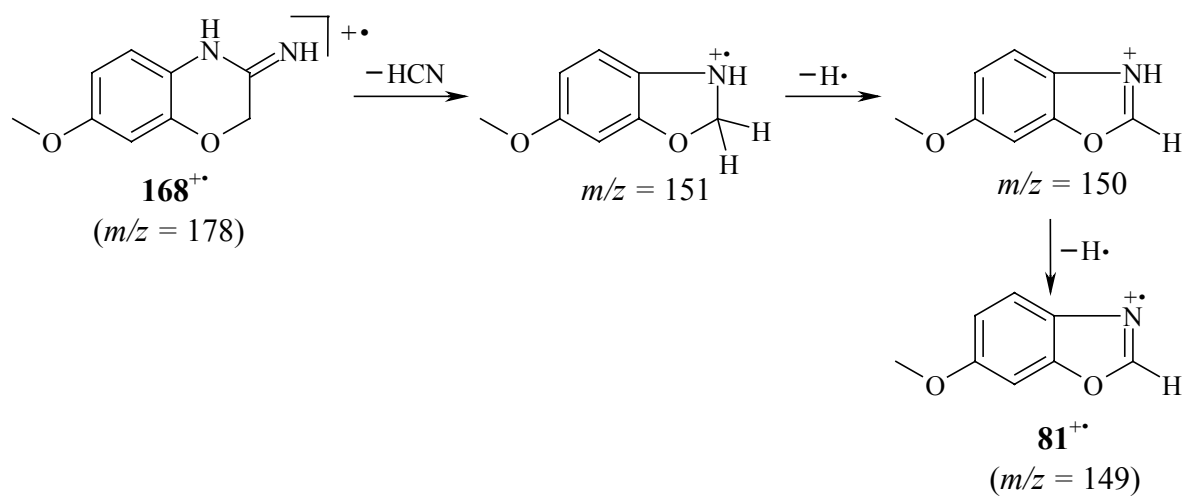
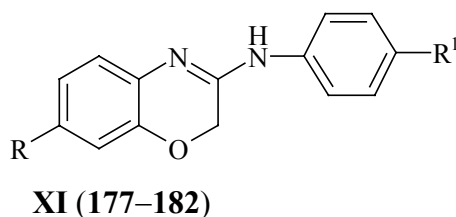


Abb. 49: Typische Fragmentierungen des Oxazinrings im Falle von **170**.

3.3.4 3-Arylamino-7-nitro-2*H*-1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur **XI**, R = NO₂ (177–182)



3.3.4.1 Synthesen von 177–182

Über eine Vielzahl von 3-Alkylamino-, 3-Arylamino- bzw. 3-Heteroarylamino-1,4-benzoxazinen und ihren Schwefel-Analoga wurde bisher in der Literatur berichtet.^[73a, 86] Die *N*-substituierten Amidine sind hierbei von besonderem Interesse, da sie als potentielle Anthelmintika (Wurmmittel) fungieren können. Intensive Forschungsarbeiten sowohl zu ihrer Synthese als auch zu ihren biologischen Eigenschaften wurden von SHRIDHAR *et al.*^[73a, 86] durchgeführt. Diese dienten in der vorliegenden Arbeit z. T. als Grundlage der Arbeitsvorschriften bei der Herstellung der unbekannten Amidine **177–182**.

Eine publizierte Syntheseroute zu unterschiedlich substituierten 3-Arylamino-1,4-benzoxazinen beruht auf dem Erhitzen eines Gemischs aus dem entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-thion und dem geeigneten Anilinderivat bei 110–135 °C ohne Lösungsmittel,^[71, 86] einer nucleophilen Substitution der Thioxo-Gruppe des 1,4-Benzoxazin-3-thions. Diese Reaktion ist jedoch auf stark nucleophile Anilinderivate beschränkt. Ein alternativer Syntheseweg stellt die Kondensation des entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-ons mit dem Anilinderivat in Gegenwart eines Halogenierungsmittels bei Raumtemp. dar. Die Reaktion verläuft hierbei über Imidoylhalogenide und hat sich i. A. als ein elegantes Verfahren zur Synthese verschiedener Amid-Substrate bewährt. Das eingesetzte Halogenierungsreagens ist hierbei von entscheidender Bedeutung.^[82a] Bei SASTRY *et al.*^[86] wurde zum diesen Zweck POCl₃ eingesetzt. Durch die o. a. Synthesewege wurden u. a. 3-Arylamino-1,4-benzoxazine und 3-Arylamino-6-nitro-1,4-benzoxazine glatt und in guten Ausbeuten hergestellt.^[86]

Die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche, dieses Verfahren auf 7-Nitro-1,4-benzoxazin-3-thion (**157**) bzw. auf 7-Nitro-1,4-benzoxazin-3-on (**147**) zu übertragen, sind allerdings gescheitert oder lieferten die Produkte nur in niedrigen Ausbeuten. So führte die Reaktion des 1,4-Benzoxazin-3-thions **157** mit *p*-Anisidin zur Herstellung des Amidins **178** in AcNMe₂ bei

130–140 °C zu einem komplexen Reaktionsgemisch; eine Isolierung von **178** war daher nicht möglich.

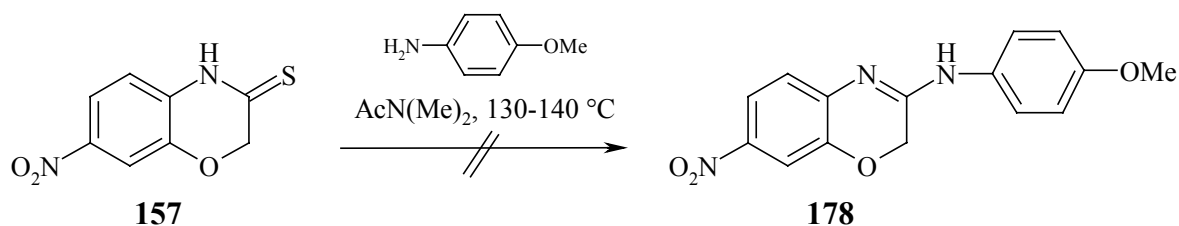


Abb. 50: Gescheiterte Synthese des Amidins **178** aus **157**.

Des Weiteren lieferte die Umsetzung von 1,4-Benzoxazin-3-on **147** mit Anilin bzw. *p*-Anisidin (jeweils 1.2 Äquivalente) in Gegenwart von POCl₃ und Triethylamin (jeweils 1.9–2.4 Äquivalente) in MeCN bei Raumtemp. (s. Abb. 52) das entsprechende Amidin **177** bzw. **178** in lediglich 17 %iger bzw. 35 %iger Ausbeute. Bei Verwendung eines unpolareren Reaktionsmediums (1,2-Dichlorethan) unter Einhaltung derselben Arbeitsweise sinkt die Ausbeute an **178** auf lediglich 25 %. Alle Ausbeuten sind somit erheblich niedriger als die für diese Route bei SASTRY *et al.*^[86] berichteten Werte von 66–74 %.

Der Syntheseweg mittels POCl₃ stellt eigentlich eine Eintopfsynthese dar, wobei der erste Schritt in der Bildung der Imidoylchloride **183a** zu sehen ist. Die Imidoylchloride sind hier allgemein als Zwischenstufen akzeptiert und stellen äußerst reaktive Spezies dar, welche mit den nucleophilen Anilinderivaten *in situ* rasch reagieren; Vertreter mit 1,4-Benzoxazin-Gerüst wurden meines Wissens bisher, vermutlich aufgrund ihrer hohen Reaktivität, nicht isoliert.

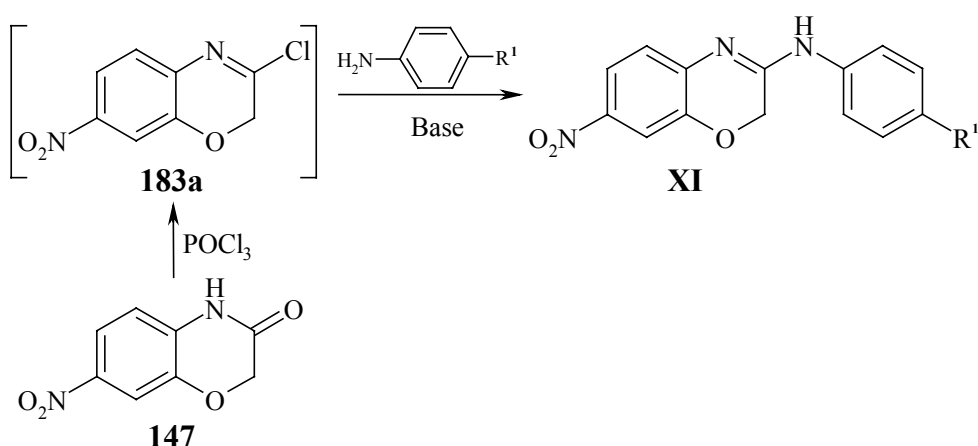


Abb. 51: Imidoylchloride **183a** als Intermediate der Kondensation von **147** mit Anilinderivaten in Gegenwart von POCl₃ zur Synthese der 3-Arylamino-7-nitro-1,4-benzoxazine der allg. Struktur **XI**.

Die o. a. Ausbeuten stellen folglich Gesamtwerte dar. Da jeder Schritt der Eintopfsynthese, in Abb. 51 abgebildet, jeweils komplex verläuft, lässt sich eine Aussage, welcher

Reaktionsschritt bei den einzelnen Versuchen für die niedrigen Gesamtausbeuten verantwortlich ist, nur schwer treffen. Da das Edukt **147** mit POCl_3 (s. o.) nur unzureichend umgesetzt wurde, stellt die Bildung des Imidoylechlorids **183a** sehr wahrscheinlich den bestimmenden Schritt dar. Anstelle des etwas trägeren POCl_3 sollte daher das reaktivere POBr_3 eingesetzt werden. Unter Einhaltung der oben beschriebenen Arbeitsweise, allerdings unter dem Einsatz von lediglich 1.5 Äquivalenten POBr_3 bzw. Triethylamin und max. 1.3 Äquivalenten Anilinderivat (s. AAV 10) lassen sich die Ausbeuten an **177** und **178** auf das drei- bzw. anderthalbfache erhöhen.

Die Synthesen der übrigen Vertreter mittels POBr_3 erfolgen (mit Ausnahme von **182**) in recht befriedigenden und guten Ausbeuten (s. Abb. 52). Die Synthese von Amidin **182** war nur unter Einsatz von POCl_3 möglich; mit POBr_3 wurde lediglich ein komplexes Produktgemisch erhalten. Dieser Reaktionsverlauf bzw. die mäßige Ausbeute sind auf die höhere Reaktivität des *N,N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamins gegenüber POBr_3 zurückzuführen, da es von allen eingesetzten Anilinderivaten am elektronenreichsten ist. Die meist tiefgefärbten harzartigen Nebenprodukte entstehen in jeder Eintopfsynthese; ihr Anteil am Produktgemisch – und die damit einhergehende Ausbeuteminderung – ist jedoch abhängig von der Reaktionsbereitschaft des jeweiligen Anilinderivats gegenüber POBr_3 .

Die Gesamtsynthese der 3-Arylamino-1,4-benzoxazine **177–182**, ausgehend vom käuflichen *o*-Aminophenol **110**, ist in Abb. 52 veranschaulicht. Die erhaltenen Ausbeute der Eintopfsynthesen, abhängig vom eingesetzten Phosphorylhalogenid sind ebenfalls der Abb. 52 zu entnehmen.

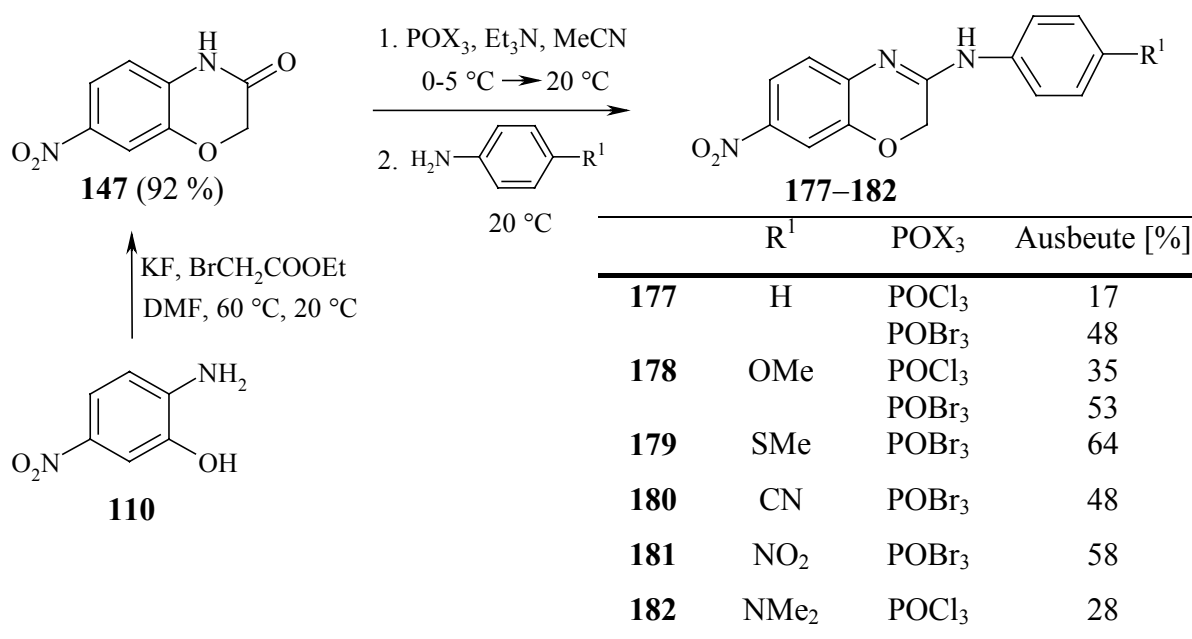


Abb. 52: Gesamtsynthese der 3-Arylamino-7-nitro-2*H*-1,4-benzoxazine **177–182**.

Die entsprechenden Gesamtausbeuten (bezogen auf **110**) und Schmelzpunkte der Amidine **177–182** sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23: Gesamtausbeuten und ausgewählte Daten von **177–182**.

3-Arylamino- 1,4-benzoxazin	R ¹	POX ₃ ^[a]	Gesamtausbeute ^[b] [%]	Schmp. [°C]
177	H	POCl ₃	Σ 16	189–190
		POBr ₃	Σ 45	
178	OMe	POCl ₃	Σ 32	179–180
		POBr ₃	Σ 49	
179	SMe	POBr ₃	Σ 59	167–168
180	CN	POBr ₃	Σ 44	245–246
181	NO ₂	POBr ₃	Σ 53	240–241 ^[c]
182	NMe ₂	POCl ₃	Σ 26	168–169

[a]: verwendetes Halogenierungsmittel bei der Kondensation von **147** mit dem entspr.

Anilinderivat; [b]: bezogen auf **110**, über zwei Eintopfsynthesen, s. Abb. 52; [c]: Zers.

Obwohl die Umsetzungen mit POBr₃ die besten Ergebnisse geliefert haben, ist eine vollständige Umsetzung des 1,4-Benzoxazin-3-ons **147** in das Imidoylbromid **183b** nicht möglich. Das Edukt **147** lässt sich, infolge seiner guten Löslichkeit in wässriger NaOH-Lösung, jedoch problemlos bei der Aufarbeitung vollständig abtrennen.

Obwohl in der Literatur, wie eingangs erwähnt, zahlreiche 3-Arylamino-1,4-benzoxazine beschrieben sind, finden sich dort kaum Angaben über den Reaktionsmechanismus. Auf Basis der in dieser Arbeit erzielten experimentellen Befunde (wie z. B. der langsamen Imidoylbromid-Bildung aus **147** und der relativen Instabilität von **183b**) lassen sich jedoch die folgenden mechanistischen Schlussfolgerungen ziehen (s. Abb. 53). Das lactamische NH-Proton in **147** ist infolge der stark elektronenziehenden Nitro- und Carbonyl-Gruppe ausreichend acid, so dass die Deprotonierung schon mit Triethylamin erfolgt. Dies lässt die Farbänderung des Reaktionsgemisches von nahezu farblos zu gelb-orange bei der Zugabe von Triethylamin vermuten (derselbe Farbumschlag ist bei der Zugabe von NaOH(aq.) zu einer Lösung von **147** in MeCN zu beobachten). Die erzielten Ausbeuten deuten darauf hin, dass **147** im Vergleich zu anderen 1,4-Benzoxazin-3-onen eine geringere Reaktivität gegen POX₃ aufweist. Einfache elektronen-theoretische Überlegungen (s. Abb. 53) führen zu dem Ergebnis, dass die im ersten Reaktionsschritt ablaufende Umwandlungsreihe Lactam **147** → Enolat **147'** → Imidoylhalogenid **183a,b** durch die elektronenziehende Nitro-

Gruppe stark benachteiligt ist. Die beim Stickstoffatom resultierende negative Ladung wird von der Nitro-Gruppe als starker π -Akzeptor erheblich beansprucht, was die auf der Konjugation der negativen Ladung mit der Carbonyl-Gruppe basierende Bildung des Enolats **147'** stark beeinträchtigt. Die Nucleophilie des Enolats **147'** wird durch die Delokalisierung der negativen Ladung folglich stark herabgesetzt und der Natur des Halogenids in POX_3 (Chlor oder Brom) kommt somit bei Umsetzung von **147'** mit POX_3 eine wesentliche Rolle zu: Dies spiegelt sich in den Ausbeuteunterschieden im Fall von **177** und **178** bei der Änderung des Halogenierungsmittel: POBr_3 anstelle von POCl_3 (s. Abb. 52), wider.

Durch seine Beteiligung an der Imidoylhalogenid-Bildung, stellt Triethylamin demnach für den Fortschritt der Reaktion ein entscheidendes Co-Reagens dar.

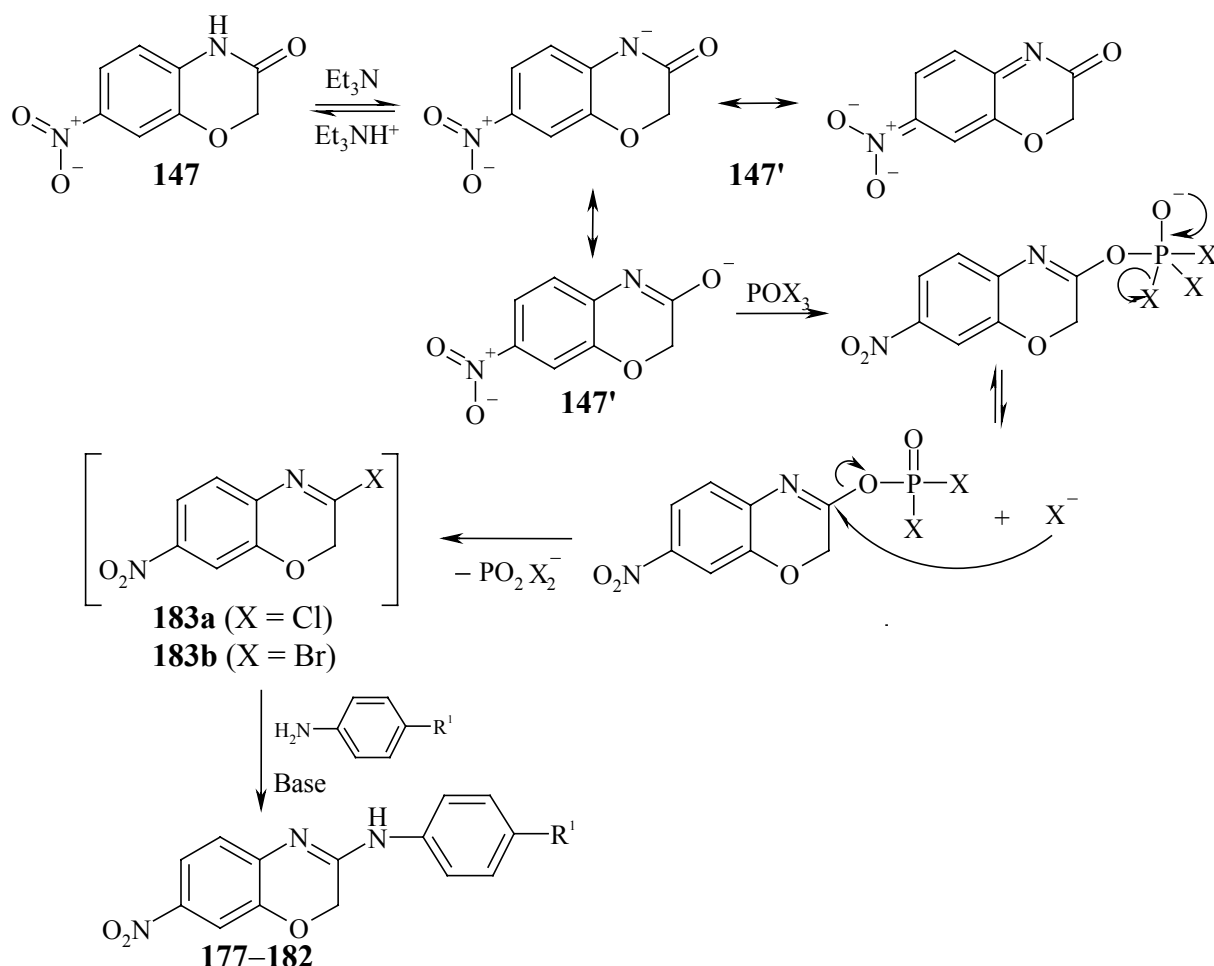


Abb. 53: Postulierter Mechanismus der Eintopfsynthese von **177–182** aus **147** mittels Phosphorylhalogenide ($\text{X} = \text{Cl}$, Br).

Ob der nucleophile Angriff des Anilinderivats auf das intermediär gebildete Imidoylhalogenid **183a,b** einen $\text{S}_{\text{N}}1$ -, $\text{S}_{\text{N}}2$ - oder Additions-Eliminierungs-Ablauf annimmt, ist ungeklärt.

Es sei noch anzumerken, dass nach reaktionskinetischen Untersuchungen von UGI *et al.*^[87] die Hydrolyse acyclischer Imidoylchloride nach einem zweistufigen Mechanismus über

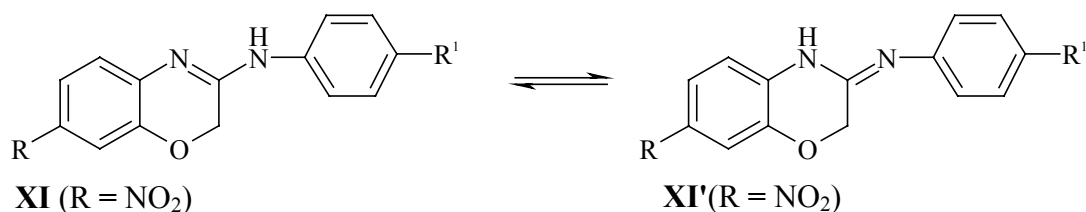
Nitrilium-Chlorid-Ionenpaare verläuft.^[87] Ebenfalls nach einem S_N1-Mechanismus verlaufen die Umsetzungen der o. a. Imidoylchloride mit starken Nucleophilen. Andererseits steigert die Nitro-Gruppe im Fall von **183a,b** durch ihren starken mesomeren Effekt die Additionsbereitschaft der C=N-Doppelbindung beträchtlich, so dass ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus ebenfalls wahrscheinlich erscheint. Dies ist jedoch von sekundärer Bedeutung für die Synthese der Amidine **177–182**, da ihre Umsetzung mit den Anilinderivaten problemlos verläuft, sobald die Imidoylhalogenide **183a,b** gebildet sind. Wie oben formuliert, ist die Komplexizität der Eintopfsynthese vermutlich auf die schwierige Imidoylhalogenid-Bildung zurückzuführen.

3.3.4.2 Ausgewählte Eigenschaften von **177–182**

Die Amidine **177–182** stellen zitronengelb bis hellrot gefärbte Verbindungen mit begrenzter Löslichkeit in den gängigen organischen Lösungsmitteln dar. Sie weisen i. A. nur eine geringe Tendenz zur Kristallisation auf und lassen sich daher leichter als amorphe Pulver gewinnen. Im Fall von **182** ist eine geringfügige Dunkelfärbung an der Luft innerhalb weniger Wochen zu bemerken; die anderen Amidine sind sehr gut lagerbeständig. Analog zu den *N*-unsubstituierten Amidinen **168–170** spalten die Verbindungen **177–182** in saurem wässrigem Milieu den Aminoaryl-Rest ab und bilden unter dem nucleophilen Angriff des Wassers wieder das nahezu farblose 1,4-Benzoxazin-3-on **147**. Die Abspaltung findet mit konz. HCl rasch statt, in basischem wässrigem Milieu sind die Verbindungen hingegen stabil.

3.3.4.2.1 Imin-Enamin-Tautomerie

Wie im Fall der Verbindungen **168–170** diskutiert (s. S. 92), verkörpern die Amidine i. A. Verbindungen mit ausgeprägter Neigung zur Imin-Enamin-Tautomerie (bezogen auf die exocyclische Amino-Gruppe). Die Verbindungen **177–182** stellen in dieser Hinsicht *N,N'*-disubstituierte cyclische Amidine dar. Sie können prinzipiell in Form beider Tautomere existieren (s. u.); die Imin-Form (in Bezug auf die exocyclische Amino-Gruppe) wird hierbei durch die Strich-Indices angedeutet.



Bei solchen tautomeren Verbindungen stellt sich die Frage, welches Tautomer in Lösung bzw. in festem Zustand überwiegt. Bei elektronischer Betrachtung beider Tautomeren lässt sich nur schwer vorhersagen, welches das stabilere ist, da in beiden Formen die C=N-Doppelbindung der Amidin-Einheit in Konjugation mit einer Arylgruppe vorliegt. Das Enamin-Tautomer **XI** enthält ein ausgedehntes, von zwei auxochromen Gruppen flankiertes konjugiertes π -System und wirkt als push-pull-System (oder als Merocyanin; s. Abb. 56, S. 108). Das Imin-Tautomer **XI'** dagegen besteht aus zwei durch die Amidin-Einheit gebundenen chromophoren Systemen. Aus den polarisierten Resonanzstrukturen geht zumindest hervor, dass das Imin-Tautomer **XI'** eine eingeschränkte Stabilität aufweist, wenn R^1 einen Donator darstellt (Amidine **178**, **179**, **182**). In diesem Fall kommt es zu einer Abstoßung zwischen den lokalisierten Elektronenpaaren an C-3 bzw. am Stickstoff N-4 des Oxazinrings (s. Abb. 54). Das exocyclische Stickstoffatom trägt ebenfalls ein abstoßendes Elektronenpaar. Ein analoger Destabilisierungseffekt wurde beim Amidin **168** beobachtet (s. Abb. 47, S. 95). Darüber hinaus ist der push-pull-Effekt im Tautomer **XI** durch die elektronenspendenden Reste R^1 im Fall der Verbindungen **178**, **179**, **182** verstärkt. Bei $\text{R}^1 = \text{H}$ (**177**) bleibt der Effekt auf jeden Fall ungestört. Dies kann als Begünstigung des Tautomers **XI** betrachtet werden.

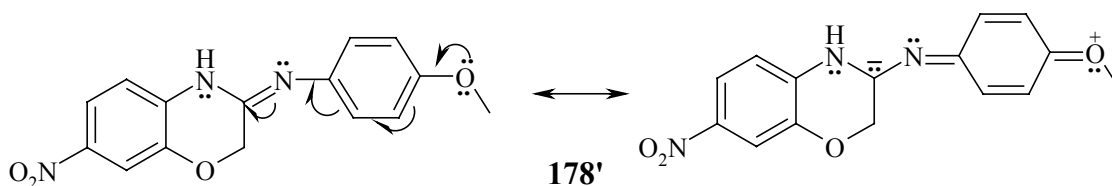


Abb. 54: Der destabilisierende elektronische Effekt beim Imin-Tautomer **178'**.

Im Fall der akzeptorsubstituierten Amidine (**180**, **181**) weisen das Enamin-Tautomer **XI** und das Imin-Tautomer **XI'** anhand der Grenzstrukturen hingegen ähnliche Stabilitäten auf.

Die Auswertung der ^1H NMR-Spektren der Amidine **177**–**182** erbringt weitere interessante Befunde. Demnach ist bei allen Amidinen in dipolar aprotischen Lösungsmitteln wie $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ und $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ in der ^1H -Resonanz ein scharfes Singulett für das NH-Proton in der Region 9.69–10.43 ppm zu erkennen (s. Tabelle 25, S. 111). Andererseits haben

MAZHARUDDIN und THYAGARAJAN^[71] für das NH-Proton des 3-Anilino-1,4-benzoxazins in CDCl₃ ein breites Singulett bei 7.10 ppm gefunden und dieser Verbindung daher die Imin-Form (**XI'**, R, R¹ = H) zugewiesen. Diesen widersprüchlichen Befunden sollte weiter nachgegangen werden. Tatsächlich zeigt das ¹H NMR-Spektrum von **178** in CDCl₃ für die NH-Absorption ebenfalls ein breites Singulett bei ca. 7.40 ppm; darüber hinaus erscheinen die Signale der den beiden Stickstoffatomen N-1 und N-4 benachbarten Protonen 5-H, 2'-H und 6'-H (Bezifferung s. Abb. 55) ungewöhnlich breit und nur unvollständig aufgelöst. Dieser Befund ist vermutlich auf die intramolekulare reversible Umlagerung des NH-Protons der Amidin-Einheit zurückzuführen. In schwach polaren Lösungsmitteln liegen demnach beide Tautomere im Gleichgewicht vor. Angesichts der von HÄFELINGER^[82b] berichteten Verdoppelung der (N-H)- bzw. (C=N)-Absorptionsbanden in IR-Spektren acyclischer *N,N'*-disubstituierten Amidine in CHCl₃, erscheint diese Beobachtung nicht überraschend.

Wie bereits im Abschnitt 3.3.3.3.2 (S. 93) diskutiert, stellen DMSO und Aceton H-Brücken-Akzeptor(HBA)-Lösungsmittel dar; sie gehen mit den zu messenden Verbindungen, falls diese acide wasserstoffhaltige funktionelle Gruppen enthalten, generell H-Brücken ein. Die H-Brücken stabilisieren energetisch in der Regel eines der beiden Tautomere und bewirken darüber hinaus durch ihren abschirmenden Effekt eine Tieffeldverschiebung der NH-Absorption (CDCl₃ gegenüber), beispielweise im Fall von Amidin **178** von $\Delta\delta = 2.4$ ppm (s. Tabelle 25, S. 111). Die avisierte Stabilisierung wird durch die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse (Abb. 55) des Amidins **181** bestätigt. Das Wasserstoffatom der Amidin-Einheit wurde eindeutig am Stickstoffatom N-1 lokalisiert (es ist durch eine Wasserstoffbrückenbindung am Sauerstoffatom des Acetons gebunden). Des Weiteren entspricht die endocyclische Bindung N(4)-C(3) einer Doppelbindung.

Auf Basis der ermittelten Bindungslängen N(1)-C(3) und N(1)-C(1') weist die Bindung N(1)-C(3) einen ausgeprägten Doppelbindungscharakter auf. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms N-1 ist etwas stärker an der Konjugation mit dem Benzoxazin-Teil und schwächer mit dem Anilin-Teil beteiligt; beide Bindungslängen sind jedoch kürzer als die normale C-N-Bindungslänge sekundärer Amine [NHR₂; R₂ = C (*sp*²)₂] von 145 pm.^[88]

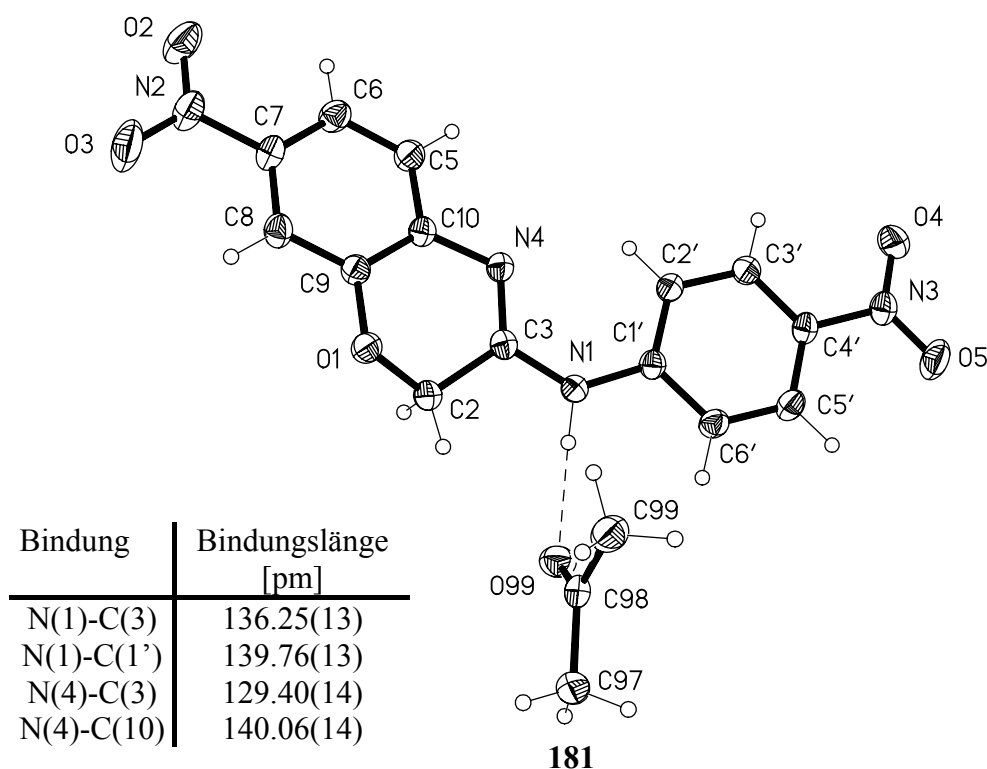


Abb. 55: Röntgenstruktur von **181**; Wasserstoffbrücken-Daten: N(1)-H 90.2, H...O(99) 197.2, N(1)...O(99) 286.56(13) pm, N(1)-H...O(99) 177.0(13)°.

Wie aus der Röntgenstruktur von **181** und den ^1H NMR-Befunden (s. o.) ersichtlich ist, stabilisieren die HBA-Lösungsmittel das Enamin-Tautomer **XI** und nicht das Imin-Tautomer **XI'**, was wiederum anhand mesomerer Grenzstrukturen erklärt werden kann. Wie oben erwähnt, stellen beide Tautomere mehr oder weniger stark ausgeprägte push-pull-Systeme dar. Die auf Elektronenverteilung basierende ladungsgetrennte Grenzstruktur ist im Fall des Tautomers **XI** in Abb. 56 rechts abgebildet. Die Stabilisierung dieser hochpolaren Struktur des Tautomers **XI** durch dipolar aprotische Lösungsmittel wird offensichtlich erheblich stärker sein als diejenige des Tautomers **XI'**, so dass das Tautomer **XI** als die stabilste Form in solchen Medien erscheint. Diese Verhältnisse können auf alle Amidine **177–182** verallgemeinert werden, da die Verbindungen ähnliche ^1H NMR-Spektren aufweisen.

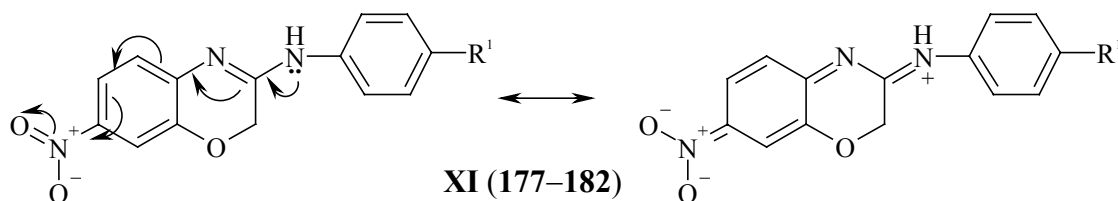


Abb. 56: Neutrale (links) und ladungsgetrennte (rechts) Grenzstrukturen des Tautomers **XI** der 3-Arylamino-7-nitro-2H-1,4-benzoxazine **177–182**.

Die IR-Spektren im festen Zustand von **177–181** zeichnen sich ausnahmslos durch eine scharfe (N-H)-Absorptionsbande mittlerer Intensität im Bereich 3310–3365 cm^{-1} aus. Im Fall des Amidins **182** ist die (N-H)-Absorptionsbande nach 3195 cm^{-1} verschoben (möglicherweise aufgrund intermolekularer H-Brücken zwischen der sekundären Amino-Gruppe und dem *N,N*-Dimethylamino-Rest). Im Fall des Amidins **180** treten zusätzlich zwei mittelstarke, scharfe (N-H)-Absorptionsbanden bei 3205 bzw. 3126 cm^{-1} und zwei weitere schwache Banden bei 3274 bzw. 3248 cm^{-1} auf. Auch im Fall von **181** treten weitere zusätzliche, jedoch schwache (N-H)-Absorptionsbanden im Bereich 3118–3196 cm^{-1} auf. Vermutlich existieren im festen Zustand im Fall der Derivate **180** und **181** (wobei das NH-Proton, infolge der am Phenylrest gebundenen starken π -Akzeptoren (CN, NO₂), erhöhte Labilität aufweist) unterschiedlich räumlich orientierte intermolekulare H-Brücken, so dass die Moleküle in mehreren assoziierten Formen vorliegen: Polymerartig und/oder ggf. als cyclische Dimere wie bei *N,N'*-Diphenylacetamidin.^[82b]

Eine Aussage darüber, ob **XI** oder **XI'** den obigen IR-Spektren zugrunde liegt, lässt sich allerdings infolge des ähnlichen IR-Verhaltens der Tautomere schwer treffen.

Bei den Amidinen **177** und **178** ist lediglich eine (C=N)-Absorptionsbande zu identifizieren (1636 bzw. 1629 cm^{-1}). Im Fall anderer Derivate erscheinen zwei Absorptionsbanden in der für diese Schwingungen typischen Region. Die genauen Werte sind Tabelle 24 zu entnehmen. Da die C=N-Doppelbindung (genauer ihr Stickstoffatom) als Akzeptor der intermolekularen H-Brücken zu betrachten ist, könnte die Verdoppelung der (C=N)-Absorptionsbanden von der durch die H-Brücken Assoziierung im festen Zustand herrühren.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit werden die Amidine **177–182** mit der Struktur **XI** (des Enamin-Tautomers) gezeichnet.

Tabelle 24: Ausgewählte IR-Daten der Amidine **177–182** (im festen Zustand).

Amidin	R ¹	$\tilde{\nu}$ (C=N) [cm^{-1}]	$\tilde{\nu}$ (N-H) [cm^{-1}]
177	H	1636 (m)	3352 (m)
178	OMe	1629 (m)	3350 (m)
179	SMe	1626 (s), 1614 (m)	3365 (m)
180	CN	1646 (m), 1623 (m)	3310 (m), 3274 (w), 3248 (w), 3205 (m), 3126 (m)
181	NO ₂	1647 (m), 1621 (m)	3332 (m), 3196 (w), 3156 (w), 3118 (w)
182	NMe ₂	1643 (s), 1617 (m)	3195 (m)

3.3.4.2.2 Weitere NMR-spektroskopische Betrachtungen und massenspektrometrisches Verhalten von 177–182

Die ^1H NMR-Spektren der Amidine **177–182** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ zeigen scharfe Singulets im Bereich 4.77–4.83 ppm, welche den Methylenprotonen des Oxazinrings zuzuordnen sind. Die δ -Werte liegen etwa im Bereich derjenigen der Methylenprotonen der 1,4-Benzoxazin-3-one **147–154** ($\delta(2\text{-H}) = 4.5\text{--}4.8$ ppm, s. Tabelle 10, S. 66) und sind erwartungsgemäß infolge des am exocyclischen Stickstoff gebundenen Arylrestes gegenüber dem Amidin **168** ($\delta(2\text{-H}) = 3.49$ ppm) tieffeldverschoben. Die entsprechenden Signale für die C-2-Kohlenstoffatome liegen in den ^{13}C NMR-Spektren bei ca. 62 ppm und somit hochfeldverschoben im Vergleich zu 1,4-Benzoxazin-3-onen **147–154** ($\delta(\text{C-2}) = 66.5\text{--}67$ ppm, s. Tabelle 10, S. 66). Die erhöhte Elektronendichte an C-2 von **177–182** weist auf eine erhöhte Oxidationsbereitschaft an dieser Position im Vergleich zu **147–154** hin. Jedoch ist im Fall von **177–182** die Tauglichkeit als fertige Chromophore (Direktzieher) von größerem Interesse (s. Abschnitt 4.2.2.1, S. 187).

Die chemischen Verschiebungen der C-3-Kohlenstoffatome liegen im Bereich 153.7–155.5 ppm und entsprechen denen der normalen Imin-Kohlenstoffabsorption. Sie sind jedoch im Vergleich zu dem *N*-unsubstituierten 7-Nitro-Amidin **168** ($\delta(\text{C-3}) = 159.6$ ppm) etwas hochfeldverschoben.

Der elektronische (mesomere und induktive) Einfluss der Substituenten R^1 bei **178–182**, lässt sich generell am deutlichsten anhand der chemischen Verschiebungen der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons erkennen. Stellt der Rest R^1 ein starker π -Donator (wie im Fall der Amidine **178**, **179**, **182**) dar, treten hauptsächlich Hochfeldverschiebungen der avisierten Signale gegenüber dem unsubstituierten Amidin **177** ($\text{R}^1 = \text{H}$) auf. Starke π -Akzeptoren (CN , NO_2) als Reste R^1 bewirken hingegen den umgekehrten Effekt im Amidin **180** bzw. **181**. Die Größe dieser Verschiebungen gibt die Stärke des Akzeptor- bzw. Donatorvermögens der Gruppe R wieder ($\text{NO}_2 > \text{CN}$; bzw. $\text{NMe}_2 > \text{OMe}$, $\text{NMe}_2 > \text{SMe}$).

Demnach bewirkt der *N,N*-Dimethylamino-Rest in **182** als der stärkste π -Donator aus der Gruppe der Substituenten R^1 einen Hochfeld-Shift von $\Delta\delta = 0.05$ ppm im Fall der 2-H-Protonen bzw. von $\Delta\delta = 0.20$ ppm im Fall der NH-Absorption gegenüber der Stammverbindung **177**.

Der Einbau starker σ - und π -Akzeptoren (wie CN , NO_2) in der Stammverbindung **177** ruft erwartungsgemäß deutliche entschirmende Effekt hervor, so dass das Signal der 2-H-Protonen

bzw. des NH-Protons in **180** gegenüber **177** um $\Delta\delta = 0.04$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 0.36$ ppm tieffeldverschoben lokalisiert ist. Wird die Nitro-Gruppe als Rest R^1 eingeführt, sind die behandelten Protonen in **181** ausgeprägter entschirmt als in **180** und die ermittelten Verschiebungswerte $\Delta\delta$ etwas größer. So liegt das Signal der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons in **181** gegenüber **177** um $\Delta\delta = 0.06$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 0.54$ ppm tieffeldverschoben.

Die genauen Werten sind der Tabelle 25 zu entnehmen. Man beachte, dass die obigen NMR-spektroskopischen Daten das Enamin-Tautomer **XI** mit endocyclischer C=N-Doppelbindung charakterisieren (s. S. 108).

Tabelle 25: Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten der Amidine **177–182** (in $[D_6]$ DMSO).

Amidin	R^1	$\delta(2-H)^{[a]}$ [ppm]	$\delta(NH)^{[a]}$ [ppm]	$\delta(C-2)^{[b]}$ [ppm]	$\delta(C-3)^{[b]}$ [ppm]
177	H	4.77	9.89 ^[c]	62.1	154.4
178	OMe	4.74	9.80 ^[d]	62.1	155.5
179	SMe	4.75	9.91	62.1	154.2
180	CN	4.81	10.25	62.1	154.5
181	NO ₂	4.83	10.43	62.1	154.9
182	NMe ₂	4.72	9.69	62.1	153.7

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz ; [b]: Messfrequenz: 100.6 MHz;

[c]: $\delta(NH) = 8.86$ ppm in $[D_6]$ Aceton; [d]: $\delta(NH) = 7.40$ ppm in $CHCl_3$.

In den EI-Massenspektren der Amidine **177–182** stellen ausnahmslos die Molekülionen die Basispeaks dar. Im Fall von **180** und **181** (vermutlich infolge des starken elektronenziehenden Effekts von R^1) tritt als kennzeichnende Fragmentierung die Abspaltung des Aryl-Restes $[M-C_6H_4R^1]^+$ gefolgt von HCN-Verlust $[M-C_6H_4R^1, -HCN]^+$ auf. Das letztere Signal ist dabei das intensivste.

3.3.4.2.3 Das Lichtabsorptionsverhalten von **177–182**

Da die Amidine **177–182** bei den durchgeführten Haarfärbetests als Direktzieher brillante, waschechte gelb bis orangefarbene Tönungen geliefert haben (s. Abschnitt 4.2.1.2, S. 183) wird hier ihr Lichtabsorptionsverhalten eingehender diskutiert.

Wie schon in Abschnitt 3.3.4.2.1 formuliert, stellen die Amidine **177–182** push-pull-Systeme dar. Aufgrund dieser strukturellen Besonderheit, besteht bei den Verbindungen die Möglichkeit eines intramolekularen Charge-Transfers (im Fall der Vertreter **180** und **181**, wobei die beiden Substituenten R und R¹ starke Akzeptoren darstellen, sind theoretisch zwei intramolekulare Charge-Transfers möglich). Abb. 56 (S. 108) stellt den intramolekularen Charge-Transfer im Fall des Tautomers **XI** dar. Daran beteiligen sich als Donator die N(1)-H-Gruppe und als Akzeptor die an 7-Stellung positionierte Nitro-Gruppe. Der durch Lichtabsorption induzierte intramolekulare Charge-Transfer generiert ein hochpolares angeregtes Molekül. Seine energetische Stabilisierung ist stark von der Polarität des umgebenden Lösungsmittels abhängig, d.h. vom Ausmaß der Solvation.

Die Amidine **177–182** zeigen intensive Absorptionen im nahen UV und im sichtbaren Bereich. Ausgewählte UV/Vis-Daten sind in Tabelle 26 zusammengefasst. Das längstwellige Absorptionsmaximum in der Heterocyclenreihe **177–182** wurde bei Amidin **182** registriert (392 nm in CHCl₃ bzw. 418 nm in DMSO). Es sei noch anzumerken, dass aufgrund der ¹H NMR- und röntgenographischen Befunde (s. S. 106 f), die für ein überwiegendes Vorliegen des Enamin-Tautomers **XI** in dipolar aprotonischen Lösungsmitteln sprechen, die erhaltenen Absorptionsspektren, zumindest in DMSO, hauptsächlich die Lichtabsorption des Enamin-Tautomers **XI** (mit dem N(1)H-Proton als Teil einer H-Brücke) charakterisieren.

Tabelle 26: Ausgewählte UV/Vis-Daten der Amidine **177–182**.

Derivat	R ¹	λ_{\max}^*	ϵ_{\max}^{**}	λ_{\max}^*	ϵ_{\max}^{**}	λ_{\max}^*	ϵ_{\max}^{**}	λ_{\max}^*	ϵ_{\max}^{**}
		(CHCl ₃)	(CHCl ₃)	(EtOH)	(EtOH)	(MeCN)	(MeCN)	(DMSO)	(DMSO)
177	H	374	14900	384	22400	386	22600	402	21100
178	OMe	362	12900	392	23400	396	35100	414	18300
179	SMc	354	16600	392	25300	392	25000	410	21600
180	CN	372	17800	378	31200	378	27200	394	23600
								516	1400
181	NO ₂	366	18400	388	37700	390	32700	406	29600
182	NMe ₂	392	18600	408	18600	414	20300	418	21700

* [nm]; ** [L·mol⁻¹·cm⁻¹].

Wie Tabelle 26 zeigt, weisen die Verbindungen ausnahmslos positive Solvatochromie auf. Im Einzelnen wird lediglich der Einfluss der unterschiedlichen Lösungsmittel auf die längstwellige intensive Bande relativ zu den in CHCl₃ erhaltenen Werten diskutiert. Die relativ breiten, auf den o. a. intramolekularen Charge-Transfer (CT) zurückzuführenden

längstwelligen Absorptionsbanden befinden sich in CHCl_3 im Bereich von 354 bis 392 nm; die molaren Extinktionskoeffizienten liegen zwischen 12900 und $18600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Die Einflüsse der verschiedenen Lösungsmittel auf Lage und Intensität der obigen längstwelligen Absorptionsbanden sind für die einzelnen Amidine unterschiedlich. *Bei allen Verbindungen wird jedoch die größte bathochrome Verschiebung in DMSO beobachtet.* Dieses Lösungsmittel bewirkt demnach die stärkste Stabilisierung im Fall aller Derivate.

Die intensivste Solvatochromie weist in der Reihe der Amidine **177–182** das Thiomethyl-Derivat **179** (s. Abb. 57) auf. Die längstwellige UV/Vis-Absorptionsbande ist in EtOH bzw. in MeCN jeweils um 38 nm rotverschoben bei gleichzeitiger Hyperchromie von $\Delta\epsilon_{\text{max}} = 8700$ bzw. $8400 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Der bathochrome Effekt ist in DMSO noch verstärkt: $\Delta\lambda_{\text{max}} = 56 \text{ nm}$ allerdings bei gleichzeitiger geringerer Hyperchromie von $\Delta\epsilon_{\text{max}} = 5000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

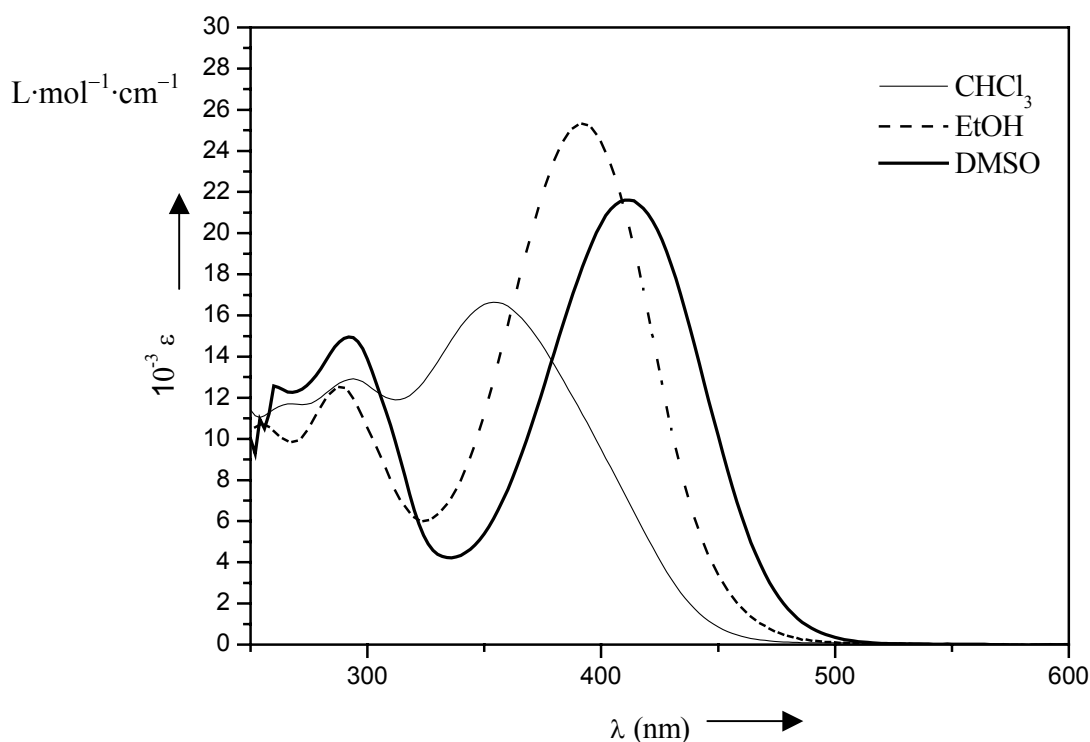


Abb. 57: UV/Vis-Absorptionsspektren des Amidins **179**.

Wie sich aus Tabelle 26 ableiten lässt, ist der elektronische Einfluss der Reste R^1 auf das Lichtabsorptionsverhalten der Amidine **177–182** stark vom Lösungsmittel abhängig. Eine Gesamtübersicht des Substituenteneinflusses auf die Lage des längstwelligen Absorptionsmaximum in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei den einzelnen Amidinen liefert Abb. 58.

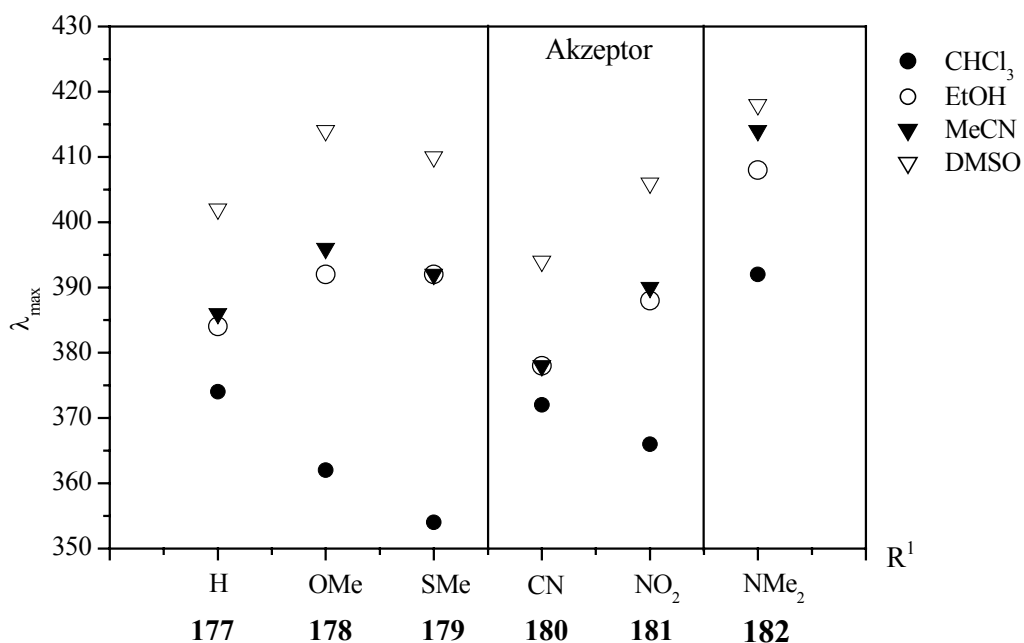


Abb. 58: Einfluss des Restes R¹ auf die Lage des längstwelligen Absorptionsmaximums der Amidine **177–182** in verschiedenen Lösungsmitteln.

Die Amidine **178–181** weisen gegenüber der unsubstituierten Stammverbindung **177** (R¹ = H) hypsochrome Verschiebungen in CHCl₃ auf (s. Abb. 59).

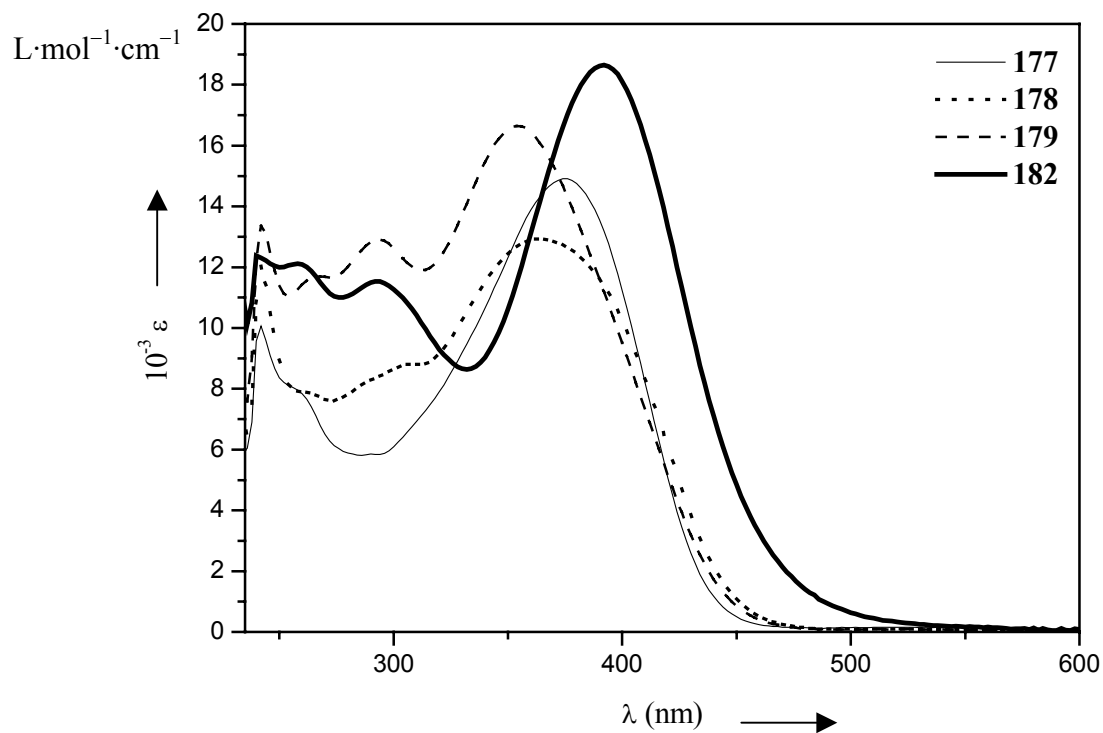


Abb. 59: UV/Vis-Absorptionsspektren der Amidine **177–179, 182** in CHCl₃.

Der *N,N*-Dimethylamino-Rest in Amidin **182** ruft hingegen als starker π -Donator gegenüber **177** in CHCl_3 eine bathochrome Verschiebung ($\Delta\lambda_{\text{max}} = 18 \text{ nm}$) bei gleichzeitiger Hyperchromie ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = 3700 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) hervor (s. Abb. 59). Des Weiteren tritt bei **178** und **179** in CHCl_3 Hypsochromie gegenüber **177** auf, obwohl die jeweiligen Reste R^1 (OMe, SMe) konjugativ elektronenspendend fungieren. Jedoch weisen die akzeptorsubstituierten Amidine **180** und **181** gegenüber **177**, trotz des starken elektronenziehenden Charakters der Reste R^1 , eine geringere Hypsochromie ($\Delta\lambda_{\text{max}} = 2$ bzw. 8 nm) im Vergleich zu **178** bzw. **179** ($\Delta\lambda_{\text{max}} = 12$ bzw. 20 nm) in CHCl_3 auf, was sich durch die Stärke der elektronischen Effekte der Reste R^1 nicht erklären lässt.

Das komplizierte Lichtabsorptionsverhalten der Amidine **177–181** in CHCl_3 ist vermutlich auf die in solchen schwach polaren Lösungsmitteln auftretende Imin-Enamin-Tautomerie (s. Abschnitt 3.3.4.2), deren Auftrittausmaß grundsätzlich vom Substitutionsmuster abhängig ist, zurückzuführen.

Der Trend des Substituenteneffekts in den anderen Lösungsmitteln (EtOH, MeCN, DMSO) ist unterschiedlich, jedoch einheitlich: Bei den Amidinen **178**, **179**, **181**, **182** ist Bathochromie gegenüber **177** festzustellen (s. Abb. 60 für DMSO als Lösungsmittel); bei **180** ist die CT-Bande dagegen jeweils hypsochrom verschoben.

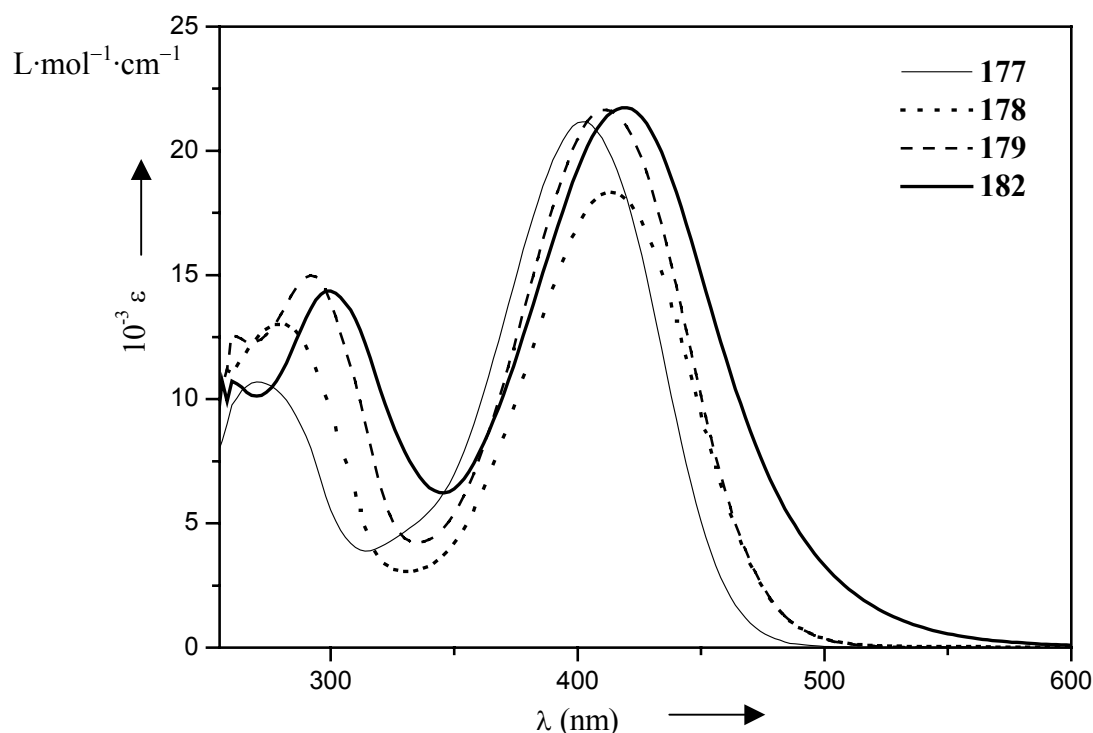
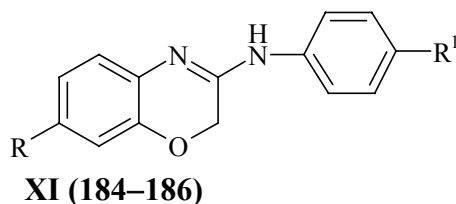


Abb. 60: UV/Vis-Absorptionsspektren der Amidine **177–179** und **182** in DMSO.

Außer den tautomeren Prozessen, die lösungsmittelabhängig sind (in CHCl_3 liegen beide Tautomere im Gleichgewicht vor; in stark polaren Lösungsmitteln ist das Enamin-Tautomer **XI** das stabilste; s. Abschnitt 3.3.4.2), ist möglicherweise für die Komplexität des beobachteten Substituenteneinflusses die spezifische Natur der entstehenden Wechselwirkungen, insbes. Dipol-Dipol-Kräfte und Wasserstoffbrücken-Bindungen, zwischen dem jeweiligen Lösungsmittel und den einzelnen Amidinen verantwortlich. Die einzelne Lösungsmittelstruktur und die damit verbundene spezifische mikroskopische Umgebung der gelösten Moleküle jedes Amidins (und somit auch die des jeweiligen Restes R^1) in der Solventmatrix tragen sicherlich beträchtlich zur o. a. Komplexität bei.

3.3.5 7-Amino-3-arylamino-2*H*-1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur **XI**, R = NH₂ (184–186)



3.3.5.1 Synthesen von 184–186

Im Rahmen des *p*-Phenylendiamin-Konzeptes (s. Abschnitt 2.3) wurden drei Vertreter der 7-Amino-3-arylamino-1,4-benzoxazin-Klasse synthetisiert. Zuerst erfolgte die Herstellung von **184** und **185** (s. Abb. 61), die als Entwickler exzellente Färbeergebnisse bei den durchgeführten Haarfärbetests lieferten (s. Kapitel 4.3.1, S. 199). Die erhaltenen Farbtöne weisen i. A. gewisse Farbähnlichkeiten zu den klassischen, auf *p*-Phenylendiamin (**1**) basierenden Haarfarben auf. Das warf die Frage auf, ob die im Haar erzeugten Chromophore tatsächlich ein 1,4-Benzoxazin-Gerüst haben, oder ob sie von Derivaten von **1** herrühren, welche durch Abspaltung des 1,4-Benzoxazin-Teils in Gegenwart von basischem H₂O₂ entstehen können. Angesichts der bisher literaturbekannten Umwandlungstypen der 1,4-Benzoxazin-Derivate erscheint eine solche oxidative Abspaltung jedoch fraglich. Um jeden Zweifel auszuschließen, sollten allerdings Beweise erbracht werden, dass das heterocyclische Gerüst auch unter der oxidativen Wirkung von H₂O₂ intakt bleibt. In diesem Fall sollte der Wechsel des Restes R¹ infolge der Änderung der elektronischen Eigenschaften des Substituenten eine deutliche Farbänderung der im Haar erzeugten Chromophore bewirken. Da der Rest R¹ in **185** (R¹ = OMe) einen π -Donator darstellt, sollte das neue Derivat einen stark elektronenziehenden Substituenten R¹ (ggf. NO₂ oder CN) enthalten. Folglich wurde **186** (R¹ = CN) synthetisiert und färberisch getestet. Die erhaltene Färberesultate bestätigte die Nichtabspaltung des heterocyclischen Gerüsts und dadurch die Erzielung neuer 1,4-Benzoxazin-Farbstoffe (s. Abschnitt 4.3.2, S. 200).

7-Amino-3-arylamino-1,4-benzoxazine sind noch nicht beschrieben. Bislang wurden meistens Verbindungen (als potentielle Anthelmintika) synthetisiert, welche das exocyclische Stickstoffatom der Amidin-Einheit in einem gesättigten heterocyclischen Ring eingebaut enthalten (beispielweise 7-Amino-3-(*N*-4-alkyl(aryl)piperazinyl)-1,4-benzoxazine).^[73a] Ihre Synthese erfolgt generell durch die Reduktion der entsprechenden 7-Nitro-Derivate mit Hydrazinhydrat und RANEY-Ni in siedendem Ethanol.

Die Amidine **184–186** lassen sich ebenfalls am bequemsten durch die Reduktion der korrespondierenden 7-Nitro-Derivate herstellen. Die alternative Ein-Topf-Reaktion, um **184–186** analog zu **177–182** durch Kondensation von 7-Amino-1,4-benzoxazin-3-on (**153**) mit dem passenden Anilinderivat in Gegenwart von POX_3 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) zu gewinnen (s. Abb. 51, S. 101), ist in diesem Fall infolge der Reaktionsfähigkeit der Amino-Gruppe am Phenylring gegenüber POX_3 eher schwierig. Aus diesem Grunde schlug vermutlich der Versuch, **153** nach AAV 10 mit *p*-Nitroanilin in Gegenwart von POCl_3 in das entsprechende Kondensationsprodukt zu überführen, fehl.

Das auf Pd-C (10 %) und NaBH_4 in wässrigem Methanol basierende heterogenkatalysierte Transferreduktionsverfahren,^[58] welches zuerst in dieser Arbeit für die Reduktion gewisser *S*- und *O*-Nitroacetale erfolgreich angewandt wurde (s. S. 38, 53), lässt sich ebenfalls glatt auf **177**, **178** und **180** zur Herstellung von **184–186** übertragen (s. Abb. 61). Das obige Reduktionsverfahren wurde von NEILSON *et al.*^[58] für einfach substituierte Nitrobenzole entwickelt und bislang *nicht* auf Heterocyclen mit 1,4-Benzoxazin-Gerüst übertragen.

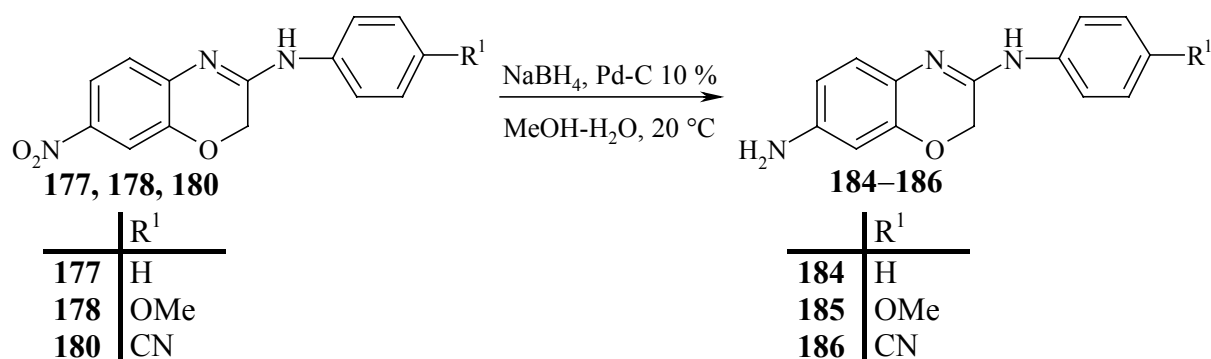


Abb. 61: 7-Amino-3-arylamino-2*H*-1,4-benzoxazine **184–186** durch heterogenkatalysierte Transferreduktion der korrespondierenden 3-Arylamino-7-nitro-2*H*-1,4-benzoxazine **177**, **178** und **180**.

Die Reduktion verläuft rasch (meistens innerhalb von 30 min), wobei der Reduktionsverlauf durch Erwärmung und Entfärbung des anfangs gelben Ansatzes verfolgt werden kann. Infolge der in wässrigem Methanol begrenzten Löslichkeit von **177**, **178** und **180** wurden jeweils größere Mengen an Lösungsmitteln benötigt (darüber hinaus wurde für eine komplette Auflösung der Edukte noch DMF hinzugefügt).

Das Verwenden verdünnter Eduktlösungen beeinträchtigt den Reduktionsverlauf nicht. Es ist noch zu bemerken, dass außer geringen Mengen an Zersetzungsprodukten keine anderen Nebenprodukte entstehen. Die Reinigung besteht daher lediglich aus einer Flash-Filtration des nach Aufarbeitung erhaltenen Rückstands.

Demnach wurden **177**, **178** und **180** unter Einsatz von 3 Äquivalenten NaBH_4 und max. 3 mol-% Pd-C 10 % (im Fall des elektronenreichsten Vertreters **178**) zu **184–186** in Ausbeuten von 40–57 % (nicht optimiert) reduziert. Die Gestaltung der Arbeitsvorschriften erfolgt unter geringfügigen Abweichungen nach AAV 5. Die nur mäßigen Ausbeuten lassen sich vermutlich auf die eingeschränkte Löslichkeit von **184–186** in Wasser und darüber hinaus auf eine anscheinend sehr starke Adsorption (eventuell Chemisorption) von **184–186** an der Oberfläche des Metallkatalysators zurückführen.

Tabelle 27: Edukte und Ausbeuten der heterogenen Transferreduktion zur Synthese von **184–186**.

3-Arylamino- 1,4-benzoxazin	R^1	Edukt	Ausbeute [%]
184	H	177	56
185	OMe	178	57
186	CN	180	40

Die Gesamtsynthesen der Amidine **184–186** sind schematisch in Abb. 62 veranschaulicht.

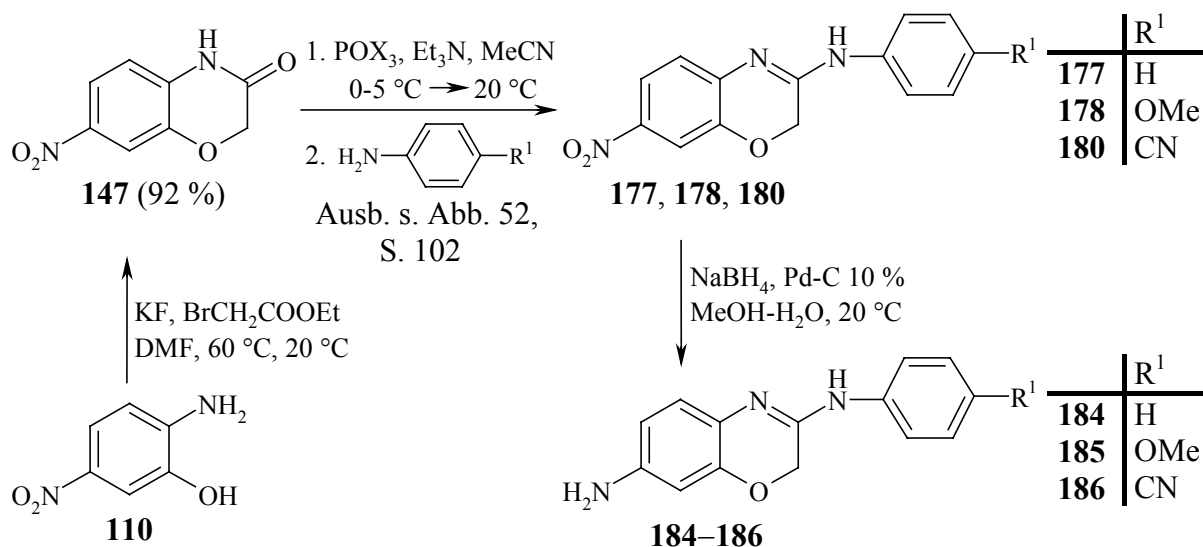


Abb. 62: Synthese der 7-Amino-3-arylamino-2H-1,4-benzoxazine **184–186**.

Die Gesamtausbeuten (bezogen auf das käufliche **110**) sind der Tabelle 28 zu entnehmen. Da die Derivate eine relativ hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff aufweisen (i. A. tritt Dunkelfärbung innerhalb von wenigen Tagen ein), wurde auf die Angabe der Schmp. verzichtet.

Tabelle 28: Gesamtausbeuten und ausgewählte Daten von **184–186**.

3-Arylamino- 1,4-benzoxazin	R ¹	Gesamtausbeute ^[a] [%]	Zustand/Farbe
184	H	Σ 25	grauer Feststoff
185	OMe	Σ 28	orange-roter Feststoff
186	CN	Σ 18	gelbes Öl

[a]: bezogen auf **110**, beinhaltet drei Stufen (zwei davon stellen Eintopfsynthesen dar).

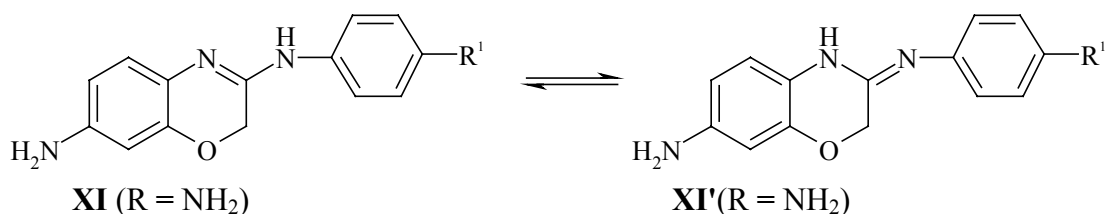
3.3.5.2 Ausgewählte Eigenschaften von **184–186**

Wie bereits formuliert, weisen die 7-Amino-3-arylamino-1,4-benzoxazine **184–186** nur eine begrenzte Stabilität gegenüber Luftsauerstoff auf. Eine Stabilisierung der Verbindungen durch Protonierung der Amino-Gruppen lässt sich schwer erzielen, da Amidine solcher Struktur, wie bereits für die 7-Nitro-Analoga **177–182** erwähnt, leicht in wässrigem saurem Milieu ihren Aminoaryl-Rest abspalten und wieder das entsprechende 1,4-Benzoxazin-3-on bilden, in diesem Fall **153**. Eine Hemmung der autoxidativen Prozesse kann möglicherweise durch Zusatz von Antioxidantien erreicht werden.

Obwohl **184–186** teilweise gefärbt sind, ist ein Einsatz als Direktzieher infolge der geringen Affinität zum Haarkeratin der Verbindungen nicht von Interesse (sie wurden ausschließlich als Entwickler für oxidative Haarfarbstoffsysteme getestet). Ihr Lichtabsorptionsverhalten ist daher von sekundärer Bedeutung und wird folglich an dieser Stelle nicht diskutiert.

3.3.5.2.1 Imin-Enamin-Tautomerie

Die Amidine **184–186** (der allgemeinen Struktur **XI**, R = NH₂) stellen wie ihre 7-Nitro-Analoga **177**, **178**, **180** tautomere Verbindungen dar und können dementsprechend in den zwei unten abgebildeten tautomeren Formen existieren. Die Imin-Form in Bezug auf die exocyclische Amino-Gruppe wird mit **XI'** bezeichnet.

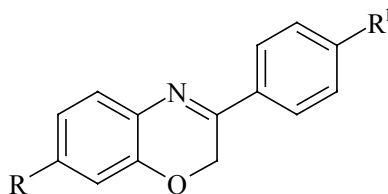


Die bei **177–182** beobachteten Lösungsmittelleffekte in den ^1H NMR-Spektren (s. Abschnitt 3.3.4.2, S. 106 f) hinsichtlich der Tautomerie treten ebenfalls bei **184–186** deutlich auf. Im Fall von **185** ist für das NH-Proton in dipolar aprotischen Lösungsmitteln wie $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ein relativ breites Singulett bei 8.79 ppm zu erkennen. Das Signal verschwindet in CDCl_3 und stattdessen erscheint ein breites und schwaches NH-Signal mit Schwerpunkt bei ca. 7.0 ppm. Im Fall von **184** und **185** liegt die breite NH-Absorption in CDCl_3 im gleichen Bereich (bei 6.93 bzw. 7.33 ppm). Darüber hinaus erscheinen die Signale der den beiden Stickstoffatomen der Amidin-Einheit benachbarten aromatischen Protonen ungewöhnlich breit und unvollständig aufgelöst, was vermutlich auf die auftretende Imin-Enamin-Tautomerie (s. o.) zurückzuführen ist.

Zusammenfassend lässt sich daraus schließen, dass die Amidine **184–186** in Lösung das gleiche tautomere Verhalten wie ihre 7-Nitro-Analoga aufweisen. Auch hierbei lässt sich annehmen, dass die Verbindungen in dipolar aprotischen Lösungsmitteln überwiegend als das Enamin-Tautomer **XI** ($\text{R} = \text{NH}_2$) vorliegen. Der stabilisierende Einfluss dieser H-Brücken-Acceptor-Lösungsmittel auf Strukturen des Typs **XI** wurde ausführlich in Abschnitt 3.3.4.2 (S. 106 f), diskutiert. Ferner liegen sehr wahrscheinlich in schwach polaren Lösungsmitteln wie CHCl_3 beide Tautomere im Gleichgewicht vor.

Im experimentellen Teil dieser Arbeit werden die Amidine **184–186** mit der Struktur **XI** (des Enamin-Tautomers) gezeichnet.

3.3.6 7-Substituierte 3-Aryl-2H-1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XII (191, 192, 196, 206–209)



XII (191, 192, 196, 206–209)

Die sieben neuen Vertreter der 3-Aryl-1,4-benzoxazine wurden, bedingt durch die unterschiedliche (elektronische) Natur des an 7-Stellung gebundenen Substituenten, durch verschiedene Synthesewege hergestellt. Daher wird ihre Herstellung, abhängig von der jeweiligen angewandten Synthesemethode, gesondert behandelt. Es sei noch anzumerken, dass bisherige Arbeiten kaum über 7-substituierte 3-Aryl-1,4-benzoxazine berichten.^[90] Durch die in dieser Arbeit verarbeiteten literaturbekannten Syntheseverfahren wurden ausschließlich am Benzoxazin-Teil unsubstituierte bzw. unterschiedlich 6-substituierte Vertreter synthetisiert.^[91–94]

3.3.6.1 Synthesen von 7-Nitro-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin (191) und 3-(4-Methoxyphenyl)-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin (192)

Die erste in dieser Arbeit verwendete literaturbekannte Synthesevorschrift zur Herstellung der 3-Aryl-1,4-benzoxazine ist die von SABITHA und RAO.^[91] Das Verfahren stellt eine Phasentransferkatalyse in einem Zweiphasensystem: Basisches wässriges Milieu / CH₂Cl₂ unter dem Einsatz von TBAHS als Phasentransferkatalysator dar. Dadurch wurden eintopfartig aus den entsprechenden *o*-Aminophenolen und Bromphenacyl-Derivaten, wie eingangs formuliert, am Benzoxazin-Teil unsubstituierte bzw. unterschiedlich 6-substituierte Vertreter hergestellt. Mechanistisch betrachtet bezieht die Eintopfsynthese im ersten Schritt die Deprotonierung der *o*-Aminophenole ein, die von der wässrigen K₂CO₃-Lösung gewährleistet wird. Die resultierenden Phenolate reagieren weiter mit dem Bromphenacyl-Derivat zu den entsprechenden *o*-Aminophenoxyacetophenonen (unter den Reaktionsbedingungen bisher nicht isolierte Spezies), welche *in situ* basenassistierte intramolekulare Cyclisierung zu 3-Aryl-3-hydroxyphenomorpholineneingehen. Durch Wasserabspaltung entstehen die gewünschten 3-Aryl-1,4-benzoxazine (s. Abb. 63). Die Triebkraft hierbei ist in der Bildung der C=N-Doppelbindung, welche in Konjugation mit beiden Benzolringen vorliegt, zu sehen. Auffällig bei den von SABITHA und RAO^[91]

erhaltenen Ergebnissen ist, dass die Eintopfsynthesen schon bei Raumtemp. und sogar in z. T. sehr guten Ausbeuten (62–90 %) verlaufen. Laut Autoren ist die Phasentransferkatalyse erforderlich; in Abwesenheit von TBAHS lassen sich die Edukte vollständig zurückgewinnen. Eine Übertragung dieses obigen Verfahrens (weiter als Syntheseweg I bezeichnet) gelingt relativ glatt, allerdings unter gewissen Abweichungen, hauptsächlich im Falle von 2-Amino-5-nitrophenol (**110**) und lediglich mit ω -Bromacetophenon bzw. ω -Brom-*p*-methoxyacetophenon als Alkylierungsreagenzien. Wie weiter diskutiert wird, verläuft die Umsetzung von **110** mit ω -Brom-*p*-nitroacetophenon bei derselben Arbeitsweise überraschenderweise lediglich bis zum 3-Hydroxyphenomorpholin **193**, so dass die Synthese von **194** durch das obige Verfahren scheiterte (s. Abb. 64; Versuch 6.11.3).

Demnach liefert mehrstündiges Erhitzen eines zweiphasigen (20 %ige wässrige K_2CO_3 -Lösung/ CH_2Cl_2) Reaktionsgemisches aus nahezu äquimolaren Mengen **110** und ω -Bromacetophenon in Gegenwart von katalytischen Mengen TBAHS (5 mol-% Katalysator) das gewünschte Produkt **191** lediglich in moderaten Ausbeuten (34–39 %; s. Versuch 6.11.1). *Bei Raumtemp. entsteht kaum Produkt.* Das Methoxy-substituierte Analogon **192** lässt sich aus **110** und ω -Brom-*p*-methoxyacetophenon in höheren Ausbeuten gewinnen (56–62 %; s. Versuch 6.11.2); die refluxierenden Bedingungen sind hierbei ebenfalls erforderlich.

Eine Übersicht der Eintopfsynthesen von **191** und **192** über die *o*-Aminophenoxyacetophenone **187** und **188** bzw. 3-Aryl-3-hydroxyphenomorpholine **189** und **190** als Zwischenstufen mit den erzielten Ausbeuten gibt Abb. 63.

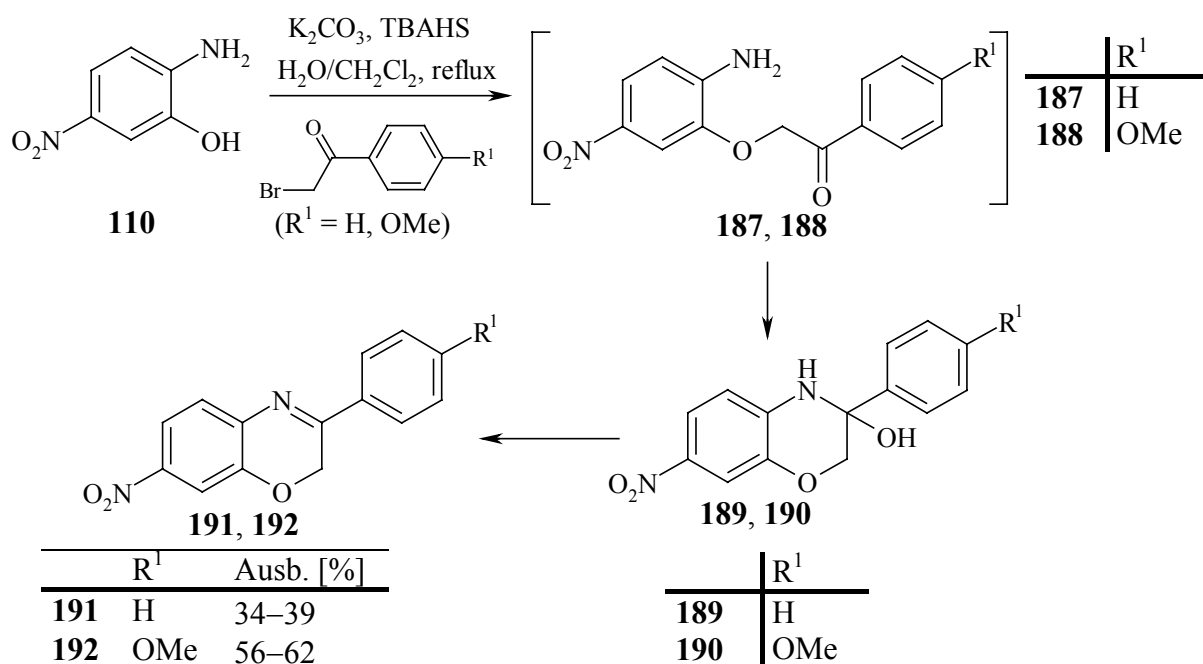


Abb. 63: Eintopfsynthesen von **191** und **192** im Zweiphasensystem mit TBAHS als Phasentransferkatalysator.

Es bleibt noch hinzuzufügen, dass die erzielten lediglich mäßigen und guten Ausbeuten von **191** und **192** weitgehend auf die unvollständige Umwandlung über Wasserabspaltung der 3-Aryl-3-hydroxyphenomorpholine **189** und **190** in die 3-Aryl-1,4-benzoxazine **191** und **192** zurückzuführen sind. Es wurde jeweils das gewünschte 3-Aryl-1,4-benzoxazin im Gemisch mit dem entsprechenden 3-Hydroxyphenomorpholin-Derivat erhalten. Die Anwesenheit des letzteren in den aufzuarbeitenden Reaktionsgemischen als Nebenprodukt ließ sich bereits durch NMR-Spektroskopie vermuten und wurde später durch den unerwarteten Verlauf der Umsetzung von **110** mit ω -Brom-*p*-nitroacetophenon bestätigt. Da sowohl **191** und **192** als auch **189** und **190** begrenzte Löslichkeit aufweisen, ist eine säulenchromatographische Trennung nicht möglich (die Verbindungen fallen auf der Kieselgelsäule aus). **191** und **192** lassen sich allerdings durch mehrfache Umkristallisation aus Ethanol in reiner Form erhalten. Demnach weist offenbar der Wasserabspaltungsschritt überraschenderweise eine relativ hohe Aktivierungsenergie auf, bedenkt man, dass diese Eintopfsynthesen unter siedenden Bedingungen und über lange Reaktionszeiten durchgeführt wurden.

Wie bereits bemerkt, nimmt die Umsetzung von **110** mit ω -Brom-*p*-nitroacetophenon unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse einen unerwarteten Verlauf. Unter refluxierenden Bedingungen erhält man ein kompliziertes Reaktionsgemisch, wobei das 3-Hydroxyphenomorpholin **193**^{a)} das Hauptprodukt darstellt. Das gewünschte 3-Aryl-1,4-benzoxazin **194**^{b)} lässt sich als eines der Nebenprodukte NMR-spektroskopisch identifizieren. Durchführung der Eintopfsynthese bei Raumtemp. liefert dagegen **193** in 82 %iger Ausbeute (die Alkylierungsreaktion findet infolge der hohen Reaktivität des ω -Brom-*p*-nitroacetophenons schon bei Raumtemp. statt; s. Versuch 6.11.3). Fazit ist, dass **193** erheblich schwieriger als seine Analoga **189** und **190** Wasser abspaltet.

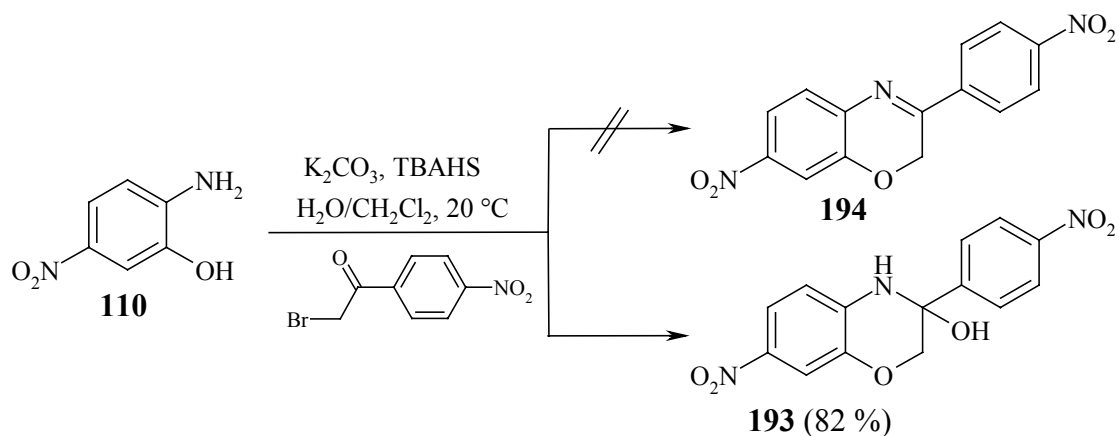


Abb. 64: Gescheiterte Eintopfsynthese von **194** führt zu **193** als Hauptprodukt.

^{a)} Die Struktur von **193** wurde durch NOESY- und 1,1-ADEQUATE-Experimente gesichert;

^{b)} Da bei **194** eine eingeschränkte Löslichkeit und geringe Haargängigkeit strukturebedingt zu erwarten sind, erscheint es gegenüber **191** und **192** als Direktzieher eher minderwertig; daher wurde auf weitere Synthesversuche für **194** bzw. auf den Versuch, **193** in **194** zu überführen, verzichtet.

Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass die Tendenz der Wasserabspaltung bei den 3-Aryl-3-hydroxyphenomorpholininen mit zunehmendem Akzeptorvermögen des Restes R^1 in der Reihe **189**, **190**, **193** (H, OMe, NO₂) drastisch absinkt. Die in der Praxis erhaltenen Ergebnisse und somit der Substituenteneinfluss (R^1) auf die erzielten Ausbeuten deuten daher darauf hin, dass es sich beim Dehydratisierungsprozess um eine E₁-Eliminierung handelt, wobei im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die Bildung des Carbenium-Ions an C-3 erfolgt. Das C(3)-Carbenium-Ion ist durch die Methoxy-Gruppe als mittelstarker π -Donator in **190** stabilisiert, in **193** wird hingegen seine relative Stabilität durch die stark elektronenziehende Nitro-Gruppe beträchtlich herabgesetzt, was die Dehydratisierung erheblich erschwert.

3.3.6.2 Synthesen der Derivate **196**, **206**, **207**

Alternative Syntheseverfahren für 3-Aryl-1,4-benzoxazine beruhen auf der reduktiven Cyclisierung der entsprechenden *o*-Nitrophenoxyacetophenone unter Einwirkung unterschiedlicher Reduktionssysteme.^[92, 93] Das wichtigste Problem, das hierbei auftritt, ist *die weitere leichte Reduktion* der gebildeten 3-Aryl-1,4-benzoxazine zu den entsprechenden 3,4-Dihydroderivaten.^[92] Die C=N-Doppelbindung des Oxazinrings in 3-Aryl-2*H*-1,4-benzoxazinen steht zwar in Konjugation mit beiden Benzolringen, jedoch weist das gesamte System keinen aromatischen Charakter auf. Die Reduktion der C=N-Doppelbindung lässt sich sogar unter kontrollierten Bedingungen (kurzen Reaktionszeiten und geringen Mengen an Katalysator) nicht vollständig vermeiden.^[94] Das von BATTISTONI *et al.*^[92] entwickelte Verfahren stellt eine heterogenkatalysierte Transferreduktion in wässrigem THF unter Verwendung von NaH₂PO₂ als Wasserstoffquelle und Pd-C 5 % als Katalysator dar. Der jüngste Literaturbericht von MA und ZHANG^[93] verwendet TiCl₄/Sm in abs. THF, wobei das eigentliche reduktive Agens *in situ* gebildetes niedrig-valentes Titan ist. Beide Verfahren wurden in dieser Arbeit zur Herstellung von 7-Fluor-3-phenyl-1,4-benzoxazin (**196**) versucht (s. Abb. 65). Das erforderliche *o*-Nitrophenoxyacetophenon **195** lässt sich durch Reaktion des *o*-Nitrophenols **139** mit Bromphenacyl in Gegenwart von wasserfreiem K₂CO₃ in siedendem abs. Aceton in 49 %iger Ausbeute gewinnen (s. Versuch 6.11.4.1 (i)). Das erste o. a. reduktive Verfahren liefert **196** in lediglich 12 % (dabei bilden sich beträchtliche Mengen an Nebenprodukten, u. a. das entsprechende 3,4-Dihydroderivat **197**; s. Versuch 6.11.4.1 (ii)). Unter Einsatz des TiCl₄/Sm-Systems erfolgt kaum Reduktion der Nitro-Gruppe in **195** (s. Versuch 6.11.4.1 (iii)).

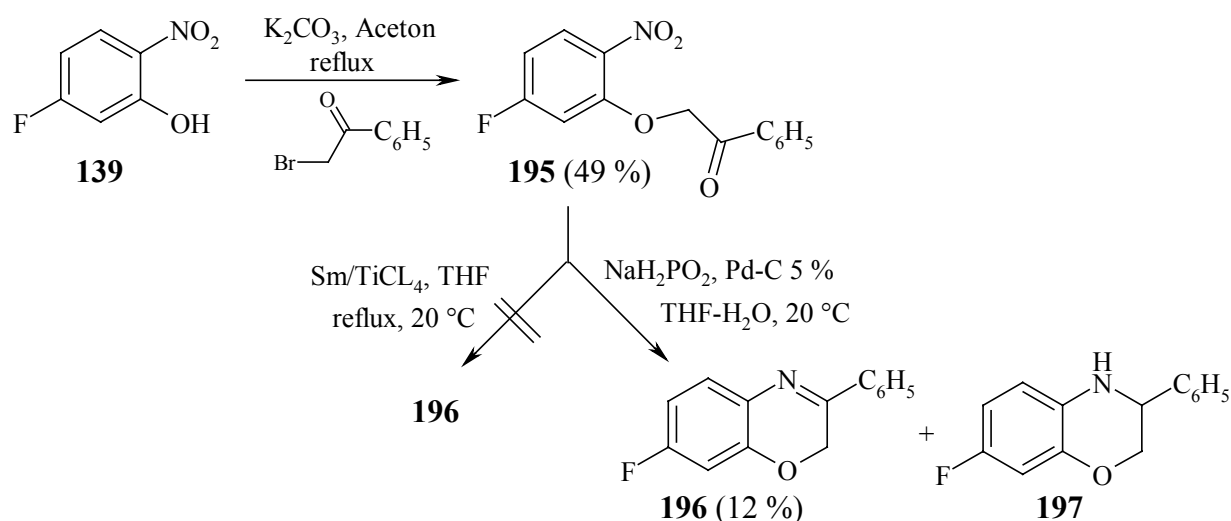


Abb. 64: Versuchte Synthesen von 3-Phenyl-1,4-benzoxazin **196**.

Da sich die Reduktion der *o*-Nitrophenoxyacetophenone nur schwierig steuern lässt, wurde nach anderen Synthesewegen für **196** gesucht. Der älteste Syntheseweg, oft als der klassische bezeichnet, beruht auf der basenkatalysierten intramolekularen Kondensation der *o*-Aminophenoxyacetophenone, die *in situ* aus der entsprechenden *o*-Acetylaminophenoxyacetophenonen mit siedendem ethanolischem KOH generiert werden.^[39, 94] Dieses Verfahren (Syntheseweg II) unterscheidet sich nicht sehr von dem auf Phasentransferkatalyse basierenden Verfahren (vgl. Abschnitt 3.3.6.1, S. 122 f). Im Fall des Synthesewegs II werden allerdings zuerst die Amino-Gruppen der *o*-Aminophenole als Acetamide geschützt. Durch die Blockierung der Amino-Gruppen lässt sich eine weitere selektive *O*-Alkylierung der *N*-geschützten *o*-Aminophenole mit Bromphenacyl-Derivaten problemlos gestalten. Im letzten Schritt erfolgen die basische Abspaltung der Schutzgruppe und nachfolgende spontane innere Cyclisierung der Zwischenprodukten zu den gewünschten 3-Aryl-1,4-benzoxazinen. Die Verwendung der Phasentransferkatalyse sollte also eine selektive *O*-Alkylierung der ungeschützten *o*-Aminophenole ermöglichen. Wie aus Abschnitt 3.3.6.1 zu schließen ist, stellt die Phasentransferkatalyse ein äußerst attraktives Verfahren dar, da es vorteilhaft eintopfartig geführt wird; trotzdem ist seine Anwendung begrenzt.

Das zur Herstellung von **196** *via* Syntheseweg II erforderliche *o*-Aminophenol **140** lässt sich aus 5-Fluor-2-nitrophenol (**139**) durch RANEY-Ni katalysierte Hydrierung in ethanolischer Lösung gemäß AAV 6 erhalten (s. Abb. 66). Da die Reduktion unter Bildung von Zersetzungsprodukten verläuft, findet vermutlich partielle Hydrogenolyse der Bindung C-F statt (s. ergänzend S. 61). Aufgrund seiner hohen Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff wurde auf die Isolierung von **140** verzichtet; das Hydriersgemisch wurde nach Abtrennen des

Katalysators und Aufarbeitung ohne weitere Reinigung dem *N*-Acylierungsverfahren zur Herstellung von *o*-Acetylaminophenol **198** unterworfen. Die Blockierung der Amino-Gruppe erfolgt bei Raumtemp. in CH₂Cl₂ mit äquimolarem Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin.^{a)} Unerfreulicherweise lässt sich dabei die Bildung des *N,O*-bisacylierten Nebenprodukts nicht vermeiden. Die erzielte Gesamtausbeute bezogen auf **139** beträgt 41 % (s. Versuch 6.11.4.2 (i)).

Die Alkylierung von **198** mit Bromphenacylderivat zu *o*-Acetylaminophenoxyacetophenon **199** wird in Gegenwart von wasserfreiem K₂CO₃ in siedendem abs. Aceton durchgeführt.

Der Entschützungs- und Cyclisierungsschritt erfolgt nach CHIOCCARA *et al.*^[39] in siedendem ethanolisch-wässrigem KOH (ca. 2 Äquivalente Base) und liefert das 3-Phenyl-1,4-benzoxazin **196** in 37 %iger Gesamtausbeute (bezogen auf **198**; s. Versuch 6.11.4.2 (iii)). Der Syntheseweg II ist in Abb. 66 veranschaulicht.

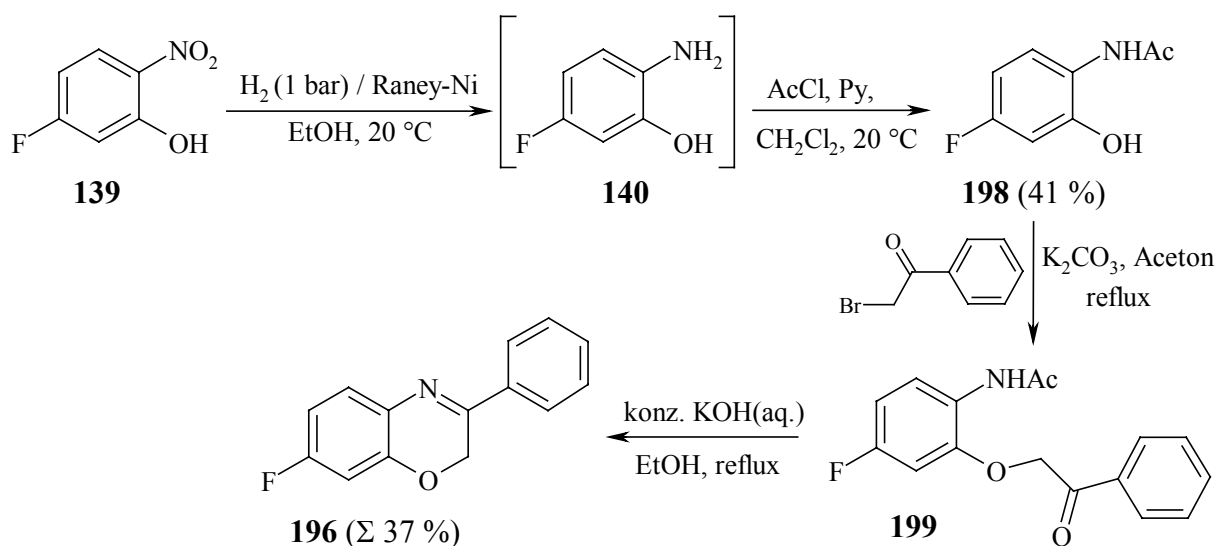


Abb. 66: Herstellung von 3-Phenyl-2*H*-1,4-benzoxazin (**196**) über den Syntheseweg II.

Wie bereits in Abschnitt 2.2.2 diskutiert, weisen die 3-Aryl-1,4-benzoxazine i. A. nur beschränkte Stabilität in Gegenwart von starken Säuren und Basen insbes. bei erhöhten Temperaturen auf. Weiterhin ist bekannt, dass die obigen Heterocyclen unter derartigen Bedingungen zur Oxazinringverengung um ein Kohlenstoffatom unter Bildung der entsprechenden 2-Phenylbenzoxazole neigen.^[39] Die Ringverengung ist eine sehr oft auftretende Nebenreaktion (s. u. Abschnitt 3.3.6.3).

^{a)} Verwendung von Triethylamin als tertiärer Base statt von Pyridin erhöht erwartungsgemäß den Anteil an dem o. a. Nebenprodukt (Gesamtausbeute 34 %).

Die von CHIOCCARA *et al.*^[39] erzielten Gesamtausbeuten für 3-Aryl-1,4-benzoxazine liegen zwischen 24–34 % (bezogen auf *o*-Acetylaminophenole), und somit unter dem in dieser Arbeit erzielten Wert von 37 % (s. o.). Weitgehend bedingt durch die relativ stabile Natur der Amide gegen Hydrolyse, sind die verwendeten Bedingungen zu drastisch. Man sollte daher die Amino-Gruppe in *o*-Aminophenolen durch eine leichter abzusplittende Schutzgruppe blockieren. Deshalb wurde ein dritter Syntheseweg entwickelt. Erfahrungsgemäß stellt die BOC-Gruppe eine sehr attraktive Schutzgruppe für Amino-Gruppen dar und sie wird nicht in basischem Milieu abgespalten. Außerdem weisen die *N*-BOC-geschützten *o*-Aminophenole i. A. keine Tendenz zu intramolekularer S_N2-Cyclisierung in basischem Milieu zu Benzoxazolinon-Derivaten auf (wie das *Z*-geschützte *o*-Aminophenol **134**; s. S. 50).

Demnach wird die Amino-Gruppe in **140** (durch Reduktion von **139** *in situ* hergestellt, s. o.) als *t*-Butylcarbamat geschützt. Die Reaktion zur Herstellung von **201** wird mit Di-*t*-butyldicarbonat und Triethylamin als Co-Reagens in THF durchgeführt (s. Abb. 67; Versuch 6.11.4.3 (i)). Auch hierbei lässt sich die Bildung des doppelt *N,O*-geschützten Nebenprodukts nicht vermeiden, jedoch ist die nur moderate erhaltene Gesamtausbeute an **201** (wie im Fall von **198**) vor allem auf die mäßige Stabilität von **139** bzw. **140** unter den Hydrierungsbedingungen zurückzuführen. Vergleichsweise glatter läuft die Eintopfsynthese von **202** aus dem Nitrophenol **114** unter Einhaltung derselben Arbeitsweise. Infolge der höheren Beständigkeit von **114** bzw. **200** u. a. gegen Hydrogenolyse und der höheren Reaktivität der Amino-Gruppe in **200** gegen Di-*t*-butyldicarbonat im Vergleich zu **140** lässt sich das *N*-geschützte *o*-Aminophenol **202** in sehr guter Ausbeute erzielen (s. Versuch 6.11.6 (i)).

Durch die Umsetzung von **201** bzw. **202** mit leicht überschüssigem ω -Bromacetophenon oder ω -Brom-*p*-methoxyacetophenon in Gegenwart von wasserfreiem K₂CO₃ in siedendem abs. Aceton wurden die *o*-(*t*-Butoxycarbamido)-phenoxyacetophenone **202–205** in sehr guten Ausbeuten synthetisiert. Hierbei ist zu bemerken, dass die Edukte **201** bzw. **202** und die Produkte **202–205** infolge ähnlicher R_f-Werte dünnschichtchromatographisch nicht zu unterscheiden sind. Der Fortschritt der Umsetzungen lässt sich lediglich mittels Sprühreagenzien (s. Versuch 6.11.5 (ii)) verfolgen.

Zur Herstellung der 3-Aryl-1,4-benzoxazine **196**, **206** und **207** wird zuerst die Schutzgruppe in **202–205** sauer abgespalten; beim nachfolgenden Zusatz von Alkalilösung (2 N NaOH), bis zur Einstellung eines pH-Wertes von ca. 9–10 erfolgt die intramolekulare Cyclisierung der *in situ* entstandenen *o*-Aminophenoxyacetophenone. Dabei ist die Arbeitsweise, wie weiter ausführlich diskutiert wird, von entscheidender Bedeutung.

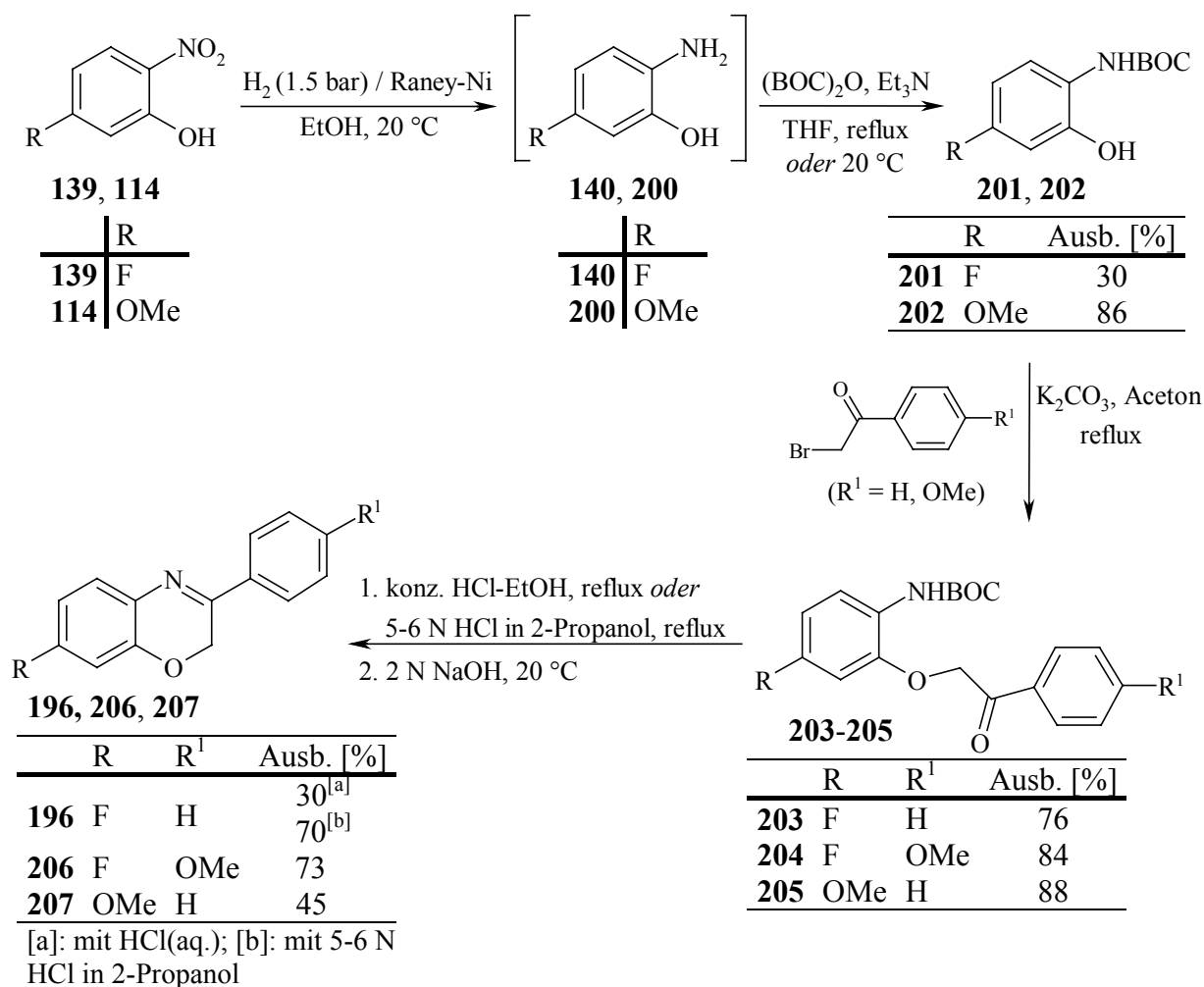


Abb. 67: Syntheseweg III zur Herstellung der 3-Aryl-2H-1,4-benzoxazine **196**, **206** und **207**.

Die Entschützung in siedender ethanolischer Lösung mit konz. wässriger HCl hat sich als sehr nachteilig erwiesen; gleichfalls eine rasche Steigerung des pH-Wertes durch schnelle Zugabe von NaOH-Lösung. Unter diesen Bedingungen lässt sich **196** in lediglich 30 %iger Ausbeute erhalten. Durch Verwendung von 5–6 N HCl in 2-Propanol (fungiert gleichzeitig als Lösungsmittel) lassen sich die Reaktionsbedingungen abmildern und das wässrige Reaktionsmedium vermeiden. Außerdem muss die Zugabe von NaOH-Lösung "titrationsartig" erfolgen (die detaillierte Arbeitsweise ist der AAV 11 zu entnehmen). Eine schnelle Zugabe führt unerwartet zu beträchtlichen Mengen an harzartigen Nebenprodukten. Der Fortschritt der Reaktion lässt sich leicht verfolgen, da mit der sukzessiven Erhöhung des pH-Werts das gebildete 3-Aryl-1,4-benzoxazin nach und nach ausfällt. Hierbei ist eine strenge Kontrolle des pH-Werts erforderlich. Darüber hinaus fällt das Produkt bei der Zugabe großer Mengen an Wasser nur unvollständig aus. Des Weiteren ist es wichtig, beide Sequenzen (Entschützung und Cyclisierung) möglichst unter N₂ durchzuführen. Es ist noch zu bemerken, dass die Produkte in nahezu reiner Form (GC-Reinheit >90 %) ausfallen; die Reinigung

bezieht daher meist lediglich eine Flash-Filtration ein. Folglich lässt sich unter den oben beschriebenen Bedingungen die Ausbeute an **196** auf 70 % steigern (s. Versuch 6.11.4.3 (ii b)). Die Synthese von **206** bzw. **207** erfolgt analog (s. Versuch 6.11.5 (iii) bzw. 6.11.6 (iii)). Allerdings ist die Ausbeute im Fall von **207** nur moderat. Die durch die Methoxy-Gruppe in 7-Position erhöhte Oxidationsempfindlichkeit von **207** kann dafür verantwortlich gemacht werden.

Der entwickelte Syntheseweg III (s. Abb. 67) stellt auf Basis der erzielten Ausbeuten einen attraktiven und neuen Syntheseweg zu 3-Aryl-1,4-benzoxazinen dar. Die für jeden Syntheseschritt erhaltene Ausbeute ist ebenfalls Abb. 67 zu entnehmen. Die Gesamtausbeuten und Schmelzpunkte der synthetisierten 3-Aryl-1,4-benzoxazine **196**, **206** und **207** sind in Tabelle 29 zusammengefasst (S. 132).

3.3.6.3 Synthesen von 7-Amino-3-phenyl-2*H*-1,4-benzoxazin (**208**) und 7-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-2*H*-1,4-benzoxazin (**209**)

Die Synthesen von **208** und **209** erfolgen durch Reduktion der entsprechenden 7-Nitro-Analoga **191** und **192** unter Verwendung des, auf Pd-C 10 % und NaBH₄ in wässrigem Methanol basierenden, heterogenkatalysierten Transferreduktionsverfahrens,^[58] welches bereits erfolgreich zur Herstellung von 3-Arylamino-1,4-benzoxazinen **182–184** eingesetzt wurde (s. S. 118). Das Verfahren (als Syntheseweg IV bezeichnet), von NEILSON *et al.*^[58] grundsätzlich für einfach substituierte Nitrobenzole entwickelt, wurde bislang *nicht* auf 3-Aryl- bzw. 3-Arylamino-1,4-benzoxazine übertragen.

Wie schon bei der Herstellung von **196**, **206** und **207** (Abschnitt 3.3.6.2) durch reduktive Cyclisierung der entsprechenden *o*-Nitrophenoxyacetophenone bemerkt, wird man bei den reduktiven Syntheseverfahren im Fall der 3-Aryl-1,4-benzoxazine mit mehreren Problemen konfrontiert. Die weitere *leichte* Reduktion der gebildeten 3-Aryl-1,4-benzoxazine zu den entsprechenden 3,4-Dihydroderivaten ist eines davon. Zudem tritt die Bildung von 2-Aryl-benzoxazolen i. A. als starke Konkurrenzreaktion auf. Die dabei ablaufende Oxazinringverengung um ein Kohlenstoffatom ist, wie bereits mehrfach erwähnt, eine typische Nebenreaktion in der Chemie der 1,4-Benzoxazin-Derivate. Der Gewinn an aromatischem Charakter stellt dabei die Triebkraft dar.

Demnach lassen sich **208** bzw. **209** durch die Reduktion von **191** bzw. **192** unter Einsatz von 3–3.5 Äquivalenten NaBH₄ und 2.4–4.2 mol-% Katalysator (der max. Wert entspricht der Reduktion des elektronenreichsten Vertreters **192**) in 38 %iger bzw. 28 %iger Ausbeute (s.

Versuch 6.11.7 bzw. Versuch 6.11.8). Die Gestaltung der Arbeitsvorschriften erfolgt unter Abweichungen nach AAV 5. Die oben erwähnte Bildung der 3,4-Dihydroderivate und 2-Aryl-benzoxazole lässt sich auch hier nicht vermeiden (s. Abb. 68). Laut GC/MS-Analyse entstehen im Fall der Reduktion von **191**, außer dem gewünschten Reduktionsprodukt **208**, sein 3,4-Dihydro-Derivat, 7-Amino-3-phenyl-phenomorpholin (**210**), und 6-Amino-2-phenylbenzoxazol (**211**) in einem Verhältnis von ca. **208** : **210** : **211** = 7.5 : 1.2 : 1. Die Reduktion von **192** ergibt den gleichen Typ von Nebenprodukten, allerdings entstehen **212** und **213** in geringeren Mengen. Eine bessere Ausbeute wurde trotzdem nicht erhalten, vermutlich aufgrund der durch Methoxy-Gruppe erhöhten Oxidationsempfindlichkeit von **209**.

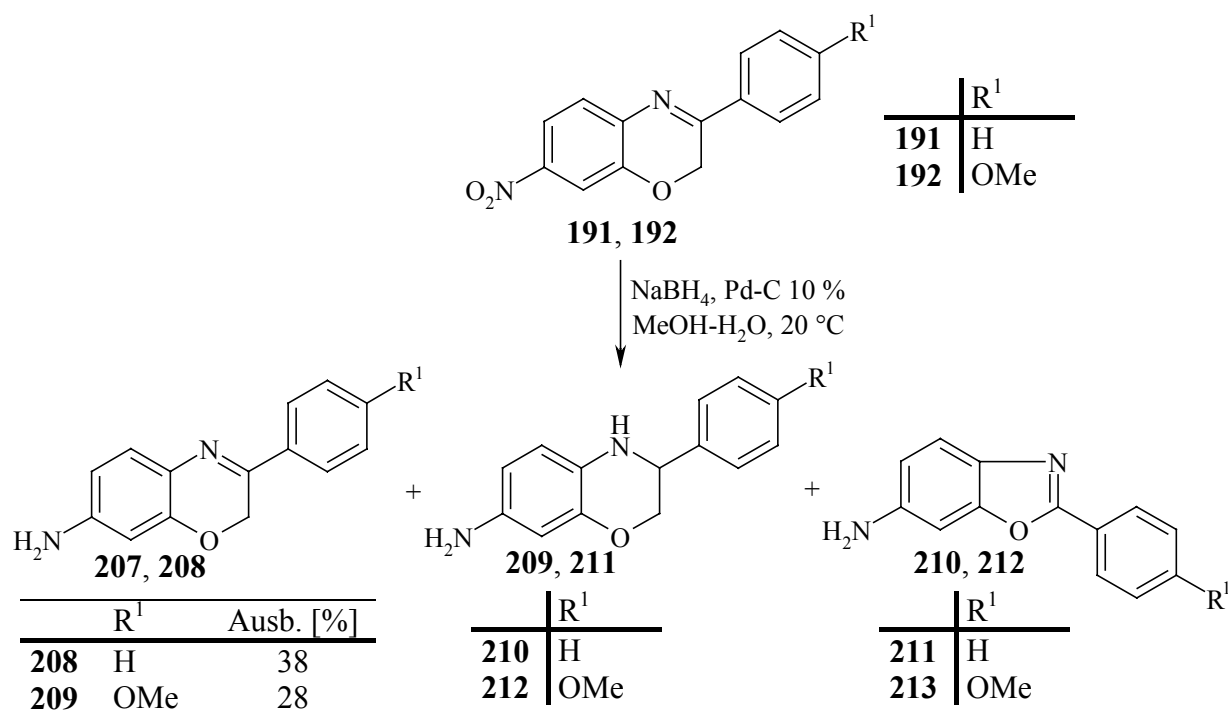


Abb. 68: 7-Amino-3-aryl-2H-1,4-benzoxazine **208** und **209** durch Reduktion von **191** und **192**; entstandene Nebenprodukte.

Die eingesetzte Menge an Katalysator hat sich hierbei als ein kritischer Parameter für den Verlauf der Reduktion erwiesen. Verwendung leicht erhöhter Katalysatormengen bewirkt eine Ausbeuteminderung (s. Versuch 6.11.7). Bei Mengen über 6.6 mol-% Katalysator und 1 h Reduktionsdauer entsteht das 3,4-Dihydro-Derivat schon in beträchtlichen Mengen, so dass eine säulenchromatographische Isolierung der 3-Aryl-1,4-benzoxazine in reiner Form in akzeptablen Mengen, aufgrund ähnlicher R_F-Werte, kaum mehr möglich ist. Die begrenzte Löslichkeit von **191** und insbes. von **192**, sogar in DMF, erschwert die Reduktion stark, indem man erheblich größere Mengen an Lösungsmittel als in AAV 5 angegeben verwenden

muss (für eine komplette Auflösung der Nitro-Edukte **191** und **192** wurde ein Lösungsmittelgemisch aus MeOH-DMF verwendet). Dies schränkt das angewandte Reduktionsverfahren auf kleine Ansätze ein.

3.3.6.4 Zusammenfassung ausgewählter Daten von **191**, **192**, **196**, **206–209**

Tabelle 29: Synthesewege, erhaltene Gesamtausbeute, Schmelzpunkten der synthetisierten 3-Aryl-2*H*-1,4-benzoxazine **191**, **192**, **196**, **206–209**.

3-Aryl-1,4-benzoxazin	R	R ¹	Syntheseweg	Edukt	Gesamtausbeute [%]	Schmp. [°C]
191	NO ₂	H	I	110	Σ 39 ^[a]	197–199
192	NO ₂	OMe	I	110	Σ 62 ^[a]	204–205
196	F	H	II	139	Σ 15 ^[b]	129–130
			III	139	Σ 7 ^[c, d] , Σ 16 ^[c, e]	
206	F	OMe	III	139	Σ 18 ^[c]	125–126
207	OMe	H	III	114	Σ 34 ^[c]	110–111
208	NH ₂	H	IV	110	Σ 15 ^[f]	135 ^[g]
209	NH ₂	OMe	IV	110	Σ 17 ^[f]	— ^[h]

[a]: s. Abb. 63, S. 123; [b]: s. Abb. 66, S. 127; [c]: s. Abb. 67, S. 129; [d]: mit 37 %iger HCl; [e]: mit 5–6 N HCl in 2-Propanol; [f]: s. Abb. 68, S. 136; [g]: undeutlich, ab 135 °C Einweichung und Sintern; [h]: aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit von **209** gegenüber Luftsauerstoff wurde auf die Messung des Schmp. verzichtet.

3.3.6.5 Ausgewählte Eigenschaften von **191**, **192**, **196**, **206–209**

Außer **191** und **192**, welche gelbgefärbte Verbindungen darstellen, sind die 3-Aryl-1,4-benzoxazine **196**, **206**, **207** farblos oder kaum gefärbt. Insbesondere das Nitro-Derivat **191** zeichnet sich durch eine äußerst glänzende Farbe aus. Die zuerst genannten beiden Vertreter weisen eine sehr begrenzte Löslichkeit in den gängigen organischen Lösungsmitteln und nur eine geringe Tendenz zur Kristallisation auf. **208** und **209** stellen niedrigschmelzende orange-rötlichfarbene Verbindungen dar. Die Anwesenheit der Amino-Gruppe verursacht eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff, so dass bei diesen Derivaten in wenigen Tagen Dunkelfärbung eintritt. Alle anderen Substanzen sind jedoch sehr lagerbeständig.

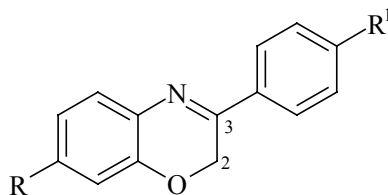
3.3.6.5.1 ^1H , ^{13}C NMR- und IR-Spektren von **191**, **192**, **196**, **206–209**

Die ^1H NMR-Spektren der 3-Aryl-1,4-benzoxazine zeichnen sich durch charakteristische scharfe Singulets im Bereich 4.86–5.40 ppm aus, welche den Methylenprotonen des Oxazinrings zuzuordnen sind. Entsprechend erscheinen die Signale für die C-2-Kohlenstoffatome in den ^{13}C NMR-Spektren bei $\delta = 62.2\text{--}63.4$ ppm (s. Tabelle 30). Erwartungsgemäß führt die Einführung einer Nitro-Gruppe in die 7-Position des Benzoxazin-Teils, infolge ihres starken σ - und π -Akzeptor-Charakters, zu einem Tieffeld-Shift der avisierten Signale hervor. Demnach ergibt sich bei dem Vergleich der von **191** bzw. **196** gelieferten δ -Werte ein Tieffeld-Shift für **191** gegenüber **196** von $\Delta\delta = 0.15$ ppm im Fall der 2-H-Protonen bzw. von $\Delta\delta = 0.50$ ppm im Fall des C-2-Kohlenstoffatoms. In **208** sind die betreffenden Atome infolge der Amino-Gruppe in 7-Position stärker abgeschirmt, so dass die entsprechenden Signale gegenüber **191** hochfeldverschoben liegen: $\Delta\delta = 0.36$ ppm in ^1H -Resonanz bzw. von $\Delta\delta = 0.70$ ppm im ^{13}C -Spectrum. Überdies bewirkt die Einführung eines mittelstarken π -Donators wie die der Methoxy-Gruppe als Rest R^1 in **191** erwartungsgemäß eine Abschirmung der betreffenden Atome: $\Delta\delta = 0.05$ ppm in ^1H -Resonanz bzw. $\Delta\delta = 0.30$ ppm in ^{13}C -Resonanz (vgl. **191** und **192**).

Des Weiteren ruft die Einführung einer Methoxy-Gruppe in die 7-Position des Benzoxazin-Teils von **207** gegenüber dem unsubstituierten 3-Phenyl-1,4-benzoxazin ($\text{R}, \text{R}^1 = \text{H}$; $\delta(2\text{-H}) = 5.18$ ppm in $[\text{D}_6]\text{Aceton}^{[39]}$) eine Hochfeldverschiebung von $\Delta\delta = 0.20$ ppm hervor. Im elektronenreicheren Vertreter **209** sind die 2-H-Methylenprotonen gegenüber dem unsubstituierten Vertreter noch abgeschirmt ($\Delta\delta = 0.32$ ppm).

Die C-3-Signale befinden sich im Bereich 152.0–163.8 ppm und entsprechen somit in etwa der normalen Imin-Kohlenstoffabsorption. Im Vergleich zu den 3-Aminoaryl-1,4-benzoxazinen liegen hier die avisierten Signale erwartungsgemäß tieffeldverschoben. Beispielsweise beträgt der Tieffeld-Shift im Fall von **192** gegenüber seinem 3-Aminoaryl-Analogon **177** $\Delta\delta = 7.5$ ppm.

Die C=N-Doppelbindung des Oxazinrings liegt mit beiden Benzolringen in Konjugation vor, so dass sich der elektronische Einfluss der Reste R und R^1 auf die Elektronendichte am C-3-Kohlenstoffatom und somit auf seine chemische Verschiebung in den ^{13}C NMR-Spektren sehr deutlich erkennen lässt. Die o. a. Substituenteneffekte liegen hierbei folglich im gleichen Trend, treten jedoch stärker auf. Demnach beträgt der Tieffeld-Shift von C-3 für **191** gegenüber **196** $\Delta\delta = 5.4$ ppm bzw. gegenüber **208** $\Delta\delta = 11.8$ ppm. Des Weiteren liegt die Absorption von C-3 in **192** gegenüber **191** um $\Delta\delta = 0.80$ ppm hochfeldverschoben.

Tabelle 30: Ausgewählte NMR- und IR-spektroskopische Daten der 3-Aryl-2*H*-1,4-benzoxazine **191**, **192**, **196**, **206–209**.

Derivat	R	R ¹	$\delta(2\text{-H})^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-2})^{[e]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})^{[e]}$ [ppm]	$\tilde{\nu}(\text{C=N})^{[f]}$ [cm ⁻¹]
191	NO ₂	H	5.40 ^[b]	62.9	163.8	1613 (m)
192	NO ₂	OMe	5.35 ^[b]	62.6	163.0	1610 (m)
196	F	H	5.25 ^[b]	62.4	158.4	1622 (s)
206	F	OMe	5.00 ^[c]	62.6	156.7	1622 (m)
207	OMe	H	4.98 ^[d]	63.4	156.4	1619 (s)
208	NH ₂	H	5.04 ^[b]	62.2	152.0	— ^[g]
209	NH ₂	OMe	4.86 ^[d]	63.1	153.1	— ^[g]

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: in [D₆]DMSO; [c]: in CDCl₃; für 3-Phenyl-1,4-benzoxazin (R, R¹ = H): $\delta(2\text{-H}) = 4.85 \text{ ppm}^{[94]}$; [d]: in [D₆]Aceton; für 3-Phenyl-1,4-benzoxazin (R, R¹ = H): $\delta(2\text{-H}) = 5.18 \text{ ppm}^{[39]}$; [e]: Messfrequenz: 100.6 MHz; [f]: gemessen im festen Zustand; [g]: aufgrund der hohen Oxidierbarkeit von **209** wurde auf die IR-Messung verzichtet.

Wie bereits in früheren Kapiteln erwähnt, ist eine Analyse der chemischen Verschiebungen der C-2-Kohlenstoffatome sinnvoll, da sie die jeweilige Elektronendichte und die damit verbundene Oxidierbarkeit an C-2 widerspiegeln. Die Nitro-Vertreter **191** und **192** sind auf Grund ihrer Farbe sowohl als Direktzieher als auch als "Entwickler" zu betrachten. Die anderen Vertreter kommen ausschließlich als "Entwickler" für oxidative Haarfarbstoffsysteme in Betracht. Daher ist die Oxidationsbereitschaft an C-2 bei dieser Klasse von Heterocyclen von ausschlaggebender Bedeutung. Im Vergleich zu den 1,4-Benzoxazin-3-onen **147–154**, 1,4-Benzoxazin-3-thionen **157–162** bzw. 3-Methylthio-1,4-benzoxazinen **165–167** ist bei den 3-Aryl-1,4-benzoxazinen **191**, **192**, **196**, **206–209** i. A. eine deutliche Hochfeldverschiebung der C-2-Signale zu erkennen. Ein gutes Beispiel ergibt sich bei der Betrachtung der ¹³C NMR-Spektren von **191** und Thiolactam **157** (jeweils der 7-NO₂-Vertreter der jeweiligen Heterocyclenklasse), wobei der Shift $\Delta\delta(\text{C-2}) = 9.30 \text{ ppm}$ beträgt. Gegenüber 7-Nitro-1,4-benzoxazin-3-on (**147**) ist die Absorption des C-2-Kohlenstoffatoms in **191** um $\Delta\delta = 3.60 \text{ ppm}$ hochfeldverschoben.

Bemerkenswert ist, dass die 3-Aryl-1,4-benzoxazine ähnliche C-2-Absorptionen wie die 3-Amino-1,4-benzoxazine **168–170** aufweisen. Auf Basis der obigen Überlegungen sollten sich aus allen synthetisierten 1,4-Benzoxazin-Derivaten die 3-Aryl- bzw. 3-Amino-1,4-benzoxazine am leichtesten an C-2 oxidieren lassen (s. Abschnitt 4.2.2.1, S. 188 f). Die erhöhte Reaktivität der Methylenprotonen in diesen Verbindungen lässt sich bereits in den EI-Massenspektren der 3-Aryl-1,4-benzoxazine auf Basis der eintretenden Abspaltungen erkennen (s. u. Abschnitt 3.3.6.5.2).

Als cyclische Imine weisen die Verbindungen **191, 192, 196, 206–209** in ihren IR-Spektren charakteristische Absorptionen für die Imin-Gruppe auf. Hierbei liegen die mittelstarken oder starken (C=N)-Absorptionsbanden in der Region $1610\text{--}1622\text{ cm}^{-1}$ (s. Tabelle 30). Die in der Lit.^[90–94] angegebenen (C=N)-Valenzschwingungen für verschieden substituierte 3-Aryl-1,4-benzoxazine liegen annähernd im selben Bereich von $1600\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$.

3.3.6.5.2 Massenspektren von **191, 192, 196, 206–209**

In den EI-Massenspektren von **191, 192, 196, 206–209** stellen ausnahmslos die Molekülionen die Basispeaks dar. Die 3-Aryl-1,4-benzoxazine weisen ein typisches Fragmentierungsverhalten an ihrem Oxazinring auf, wobei die Molekülionen eins von den beiden Methylenprotonen als Radikal in unterschiedlichem Ausmaß (s. Tabelle 31) abspalten. Eine solche α -Spaltung ist für cyclische Ether charakteristisch. Das $[M^+-H]$ -Signal ist ebenfalls in den von CHIOCCARA *et al.*^[39] angegebenen Massenspektren zu erkennen. Die Bildung des 1,4-Benzoxazin-Kations mit aromatischem Charakter des Typs **214** stellt hierbei sehr wahrscheinlich die Triebkraft der H-Abspaltung dar (s. Abb. 69). Solche aromatische Spezies (**67'**) wurde bereits bei der Betrachtung der Reaktivität von 3-Aryl-1,4-benzoxazinen gegenüber ihren Schwefel-Analoga kurz beschrieben (s. Abschnitt 2.2.2, S. 25).

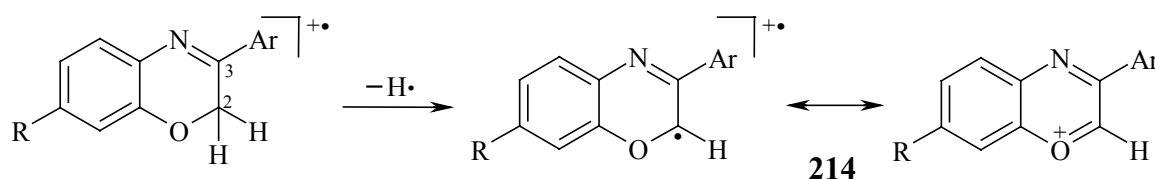


Abb. 69: Die H-Abspaltung bei 3-Aryl-1,4-benzoxazinen unter Entstehung stabilisierter kationischer Spezies des Typs **214**.

Tabelle 31: Masse/Ladungs-Verhältnisse und Intensitätswerte der auftretenden $[M^+-H]$ -Signale (EI, 70 eV) bei **191**, **192**, **196**, **206–209**.

3-Aryl-1,4-benzoxazin	R	R ¹	$[M^+-H]^{[a]}$ <i>m/z</i> (%)
191	NO ₂	H	253 (30)
192	NO ₂	OMe	283 (22)
196	F	H	226 (51)
206	F	OMe	256 (41)
207	OMe	H	238 (43)
208	NH ₂	H	224 (28)
209	NH ₂	OMe	253 (21)

[a]: für $[M^+-H]$ -Signal des unsubstituierten Vertreters: 3-Phenyl-1,4-benzoxazin (R, R¹ = H): *m/z* (%) = 208 (40).^[39]

Interessanterweise tritt die H-Abspaltung in EI-Massenspektren *lediglich* bei 3-Aryl-1,4-benzoxazinen als wichtige Fragmentierung auf, obwohl sie theoretisch auch bei den anderen 1,4-Benzoxazin-Derivaten (die 3,4-Dihydro-Derivate **147–154** und **157–162** sind hiervon ausgeschlossen) genauso möglich ist. Die Fragmentierung würde ebenfalls zur Bildung hochstabilisierter Kationen führen. Angesichts dieser Lage lässt sich schließen, dass die Methylenprotonen in 3-Aryl-1,4-benzoxazinen in der Tat eine erhöhte Labilität und somit eine erhöhte Reaktivität in den verlaufenden oxidativen Prozessen aufweisen.

Das obige Fragmentierungsverhalten steht im Einklang mit der begrenzten Stabilität der 3-Aryl-1,4-benzoxazine gegenüber Luftsauerstoff und anderen Oxidationsmitteln unter Bildung verschiedenster C-2-Oxidationsprodukte (s. Abschnitt 2.2.2, S. 24).

3.3.6.5.3 Röntgenstrukturanalytische Betrachtungen

Als sehr interessant erscheint nun die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen der leichten H-Abspaltung und der Molekülsstruktur (Konformation) gibt. Dies wäre plausibel, falls die angenommene Planarität des Oxazinrings in 3-Aryl-1,4-benzoxazinen durch eine bestimmte räumliche Positionierung der Methylengruppe in irgendeiner Form gestört wird. Durch H-Abspaltung, wie bereits formuliert, gewinnt das 1,4-Benzoxazin-System aromatischen Charakter und hochplanare Geometrie infolge der Entstehung von Spezies des Typs **214**. Die Röntgenstruktur von **207** zeigt in der Tat, dass die Methylengruppe (-C(2)H₂-) ein wenig aus der Ebene des Oxazin-Teils herausragt. Die mittlere Abweichung des C(2)-Kohlenstoffatoms von der Planarität ist jedoch nur gering: 38 pm, bestimmt zu der

Ebene O(1)-C(3)-C(10).^{a)} Des Weiteren gibt es kaum eine Verdrillung zwischen der 1,4-Benzoxazin-Ebene und der Ebene des am C-3-Kohlenstoffatom gebundenen Benzolrings. Die ermittelte Bindungslänge für die C=N-Doppelbindung des Oxazinrings entspricht in etwa der C=N-Doppelbindung der acyclischen Azomethine von 128.7 pm.^[88] Die N(4)-C(10)-Bindung erscheint kürzer als die normale N-C-Bindungslänge von 147.1 pm in acyclischen Azomethinen.^[88] Ferner ist die C(1')-C(3)-Bindung mit 148 pm beispielweise etwas länger als 147.1 pm, die Bindungslänge für C(2)-C(2')-Bindung des 2,2'-Bipyridyls, welches eine ähnliche Anknüpfung zweier C(sp²)-Kohlenstoffatome aufweist. Die Verbindung ist also im Kristall nahezu planar; die geringen Planaritätsabweichungen treten lediglich an Oxazinring und hauptsächlich als Folgen der nicht genauen planaren Anordnung der Heteroatome. Die diskutierte Planaritätsabweichung der Methylengruppe trägt möglicherweise zur H-Abspaltung bei, es ist aber sehr unwahrscheinlich, dass sie alleine die H-Verlust verursacht.

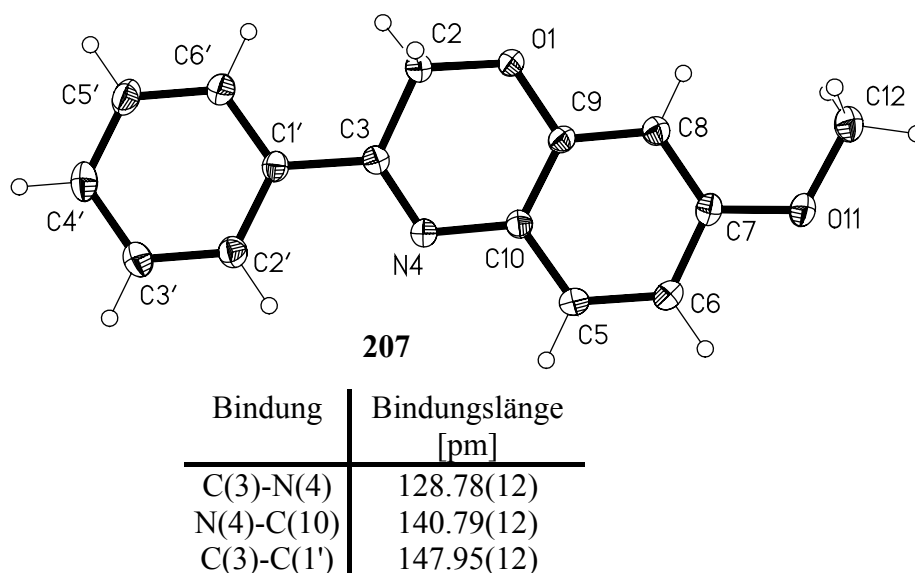


Abb. 70: Röntgenstruktur von 7-Methoxy-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin (**207**).

3.3.6.5.4 Lichtabsorptionsverhalten von **191**, **192**, **196**, **206–209**

Wie bereits erwähnt, stellen aus der Gruppe der synthetisierten 3-Aryl-1,4-benzoxazinen lediglich **191** und **192** potentielle Direktzieher dar. Die Vertreter **196** und **206–209** kommen infolge ihrer schwachen Affinität zum Haarkeratin und ihrer niedrigen Farbperformance lediglich als Entwicklerkomponenten in Frage; die Chromophorbildung findet hier erst durch oxidative Prozesse mit Kupplern statt.

^{a)} Die entsprechende mittlere Abweichung des N(4)-Stickstoffatoms zur denselben Ebene beträgt 13.87 pm.

Daher ist ihr Lichtabsorptionsverhalten von sekundärer Bedeutung und wird folglich an dieser Stelle nicht diskutiert.

Das Absorptionsspektrum des Nitro-Derivats **191** ist in Abb. 71 dargestellt. Die längstwellige Absorptionsbande in CHCl_3 liegt im nahen UV bei 368 nm. Der zugehörige molare Extinktionskoeffizient beträgt $12800 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Diese Bande überlappt z. T. mit derjenigen des nächst energiereicheren $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergangs, der eine vergleichbare Intensität aufweist ($\lambda_{\text{max}} = 322 \text{ nm}$, $\epsilon_{\text{max}} = 13600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

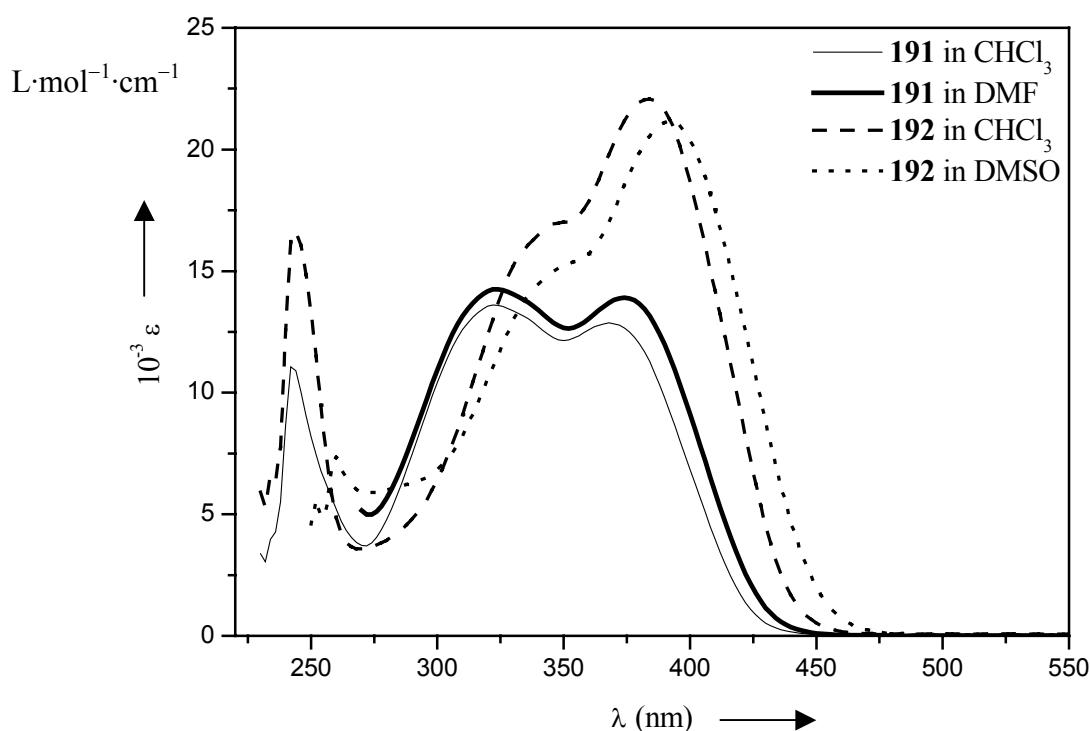


Abb. 71: UV/Vis-Absorptionsspektren von **191** und **192** in verschiedenen Lösungsmitteln.

Das Spektrum von **192** unterscheidet sich dagegen deutlich von dem gerade diskutierten (s. Abb. 71): Das längstwellige Absorptionsmaximum in CHCl_3 ist um $\Delta\lambda_{\text{max}} = 16 \text{ nm}$ rotverschoben und in seiner Intensität deutlich erhöht ($\epsilon_{\text{max}} = 22000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Diese batho- und hyperchrome Verschiebung ist auf die Einführung der Methoxy-Gruppe als mittelstarker Donator in den am C-3-Kohlenstoffatom verknüpften Benzolring unter Ausbildung eines push-pull-Systems (oder: Merocyanins) zurückzuführen.

Angeichts seiner push-pull-Struktur besteht bei **192** die Möglichkeit eines intramolekularen Charge-Transfers.^[89] Dieser ist in Abb. 72 veranschaulicht, wobei sich als Donator die Methoxy-Gruppe und als Akzeptor die am 7-Stellung positionierte Nitro-Gruppe beteiligen. Die längstwellige Absorptionsbande von **192** ist demnach als eine CT-Bande zu betrachten.

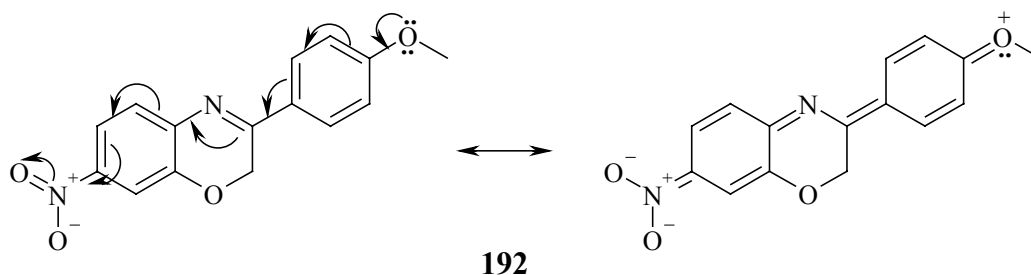


Abb. 72: Neutrale (links) und ladungsgetrennte (rechts) Grenzstrukturen von **192**.

Ein derartiger intramolekularer Charge-Transfers ist sicherlich auch im Fall von **191** möglich, jedoch spielt er infolge der Abwesenheit eines richtigen (d.h. mesomeriefähigen) Donators, eine erheblich geringere Rolle als im Fall von **192**. In dieser Hinsicht lässt sich die deutliche Hyperchromie der längstwelligsten Absorptionsbande von **192** gegenüber dem unsubstituierten Vertreter **191** von $\Delta\epsilon_{\max} = 9200 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ besser verstehen.

Wie bereits bei den Amidinen **177–182** (s. S. 111 f) behauptet, generiert der durch Lichtabsorption induzierte intramolekulare Charge-Transfer ein hochpolares angeregtes Molekül (s. Abb. 72, die ladungsgetrennte Resonanzstruktur). Seine energetische Stabilisierung ist stark von der Polarität des umgebenden Lösungsmittel abhängig. Folglich tritt bei derartigen Systemen Solvatochromie auf. Der Effekt ist allerdings im Vergleich zu den Amidinen **177–182** bei **191** und **192** viel schwächer. Demnach ist die längstwellige Absorptionsbande von **192** in DMSO gegenüber CHCl_3 um lediglich 8 nm rotverschoben bei gleichzeitiger Hypochromie von $\Delta\epsilon_{\max} = 900 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (s. Abb. 71). Das 3-Aminoaryl-Analogon **178** weist eine bathochrome Verschiebung in DMSO gegenüber CHCl_3 von $\Delta\lambda_{\max} = 52 \text{ nm}$ auf! Bei **191** liegt die längstwellige Absorptionsbande in DMF gegenüber CHCl_3 um 6 nm rotverschoben bei gleichzeitiger Hyperchromie von $\Delta\epsilon_{\max} = 1100 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (s. Abb. 71). In MeCN ist keine Bathochromie zu beobachten.

Tabelle 32: Ausgewählte UV/Vis-Daten von **191** und **192**.

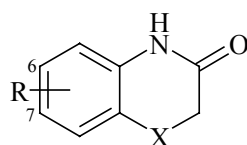
	λ_{\max}^*	ϵ_{\max}^{**}	λ_{\max}^*	ϵ_{\max}^{**}		λ_{\max}^*	ϵ_{\max}^{**}	λ_{\max}^*	ϵ_{\max}^{**}
	(CHCl_3)	(CHCl_3)	(DMF)	(DMF)		(CHCl_3)	(CHCl_3)	(DMSO)	(DMSO)
191	368	12800	374	13900	192	384	22000	392	21100
	322	13600	324	14200		244	16600	260	7300

* [nm]; ** [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$].

3.4 Synthesen und ausgewählte Eigenschaften von 2*H*-1,4-Benzothiazinen und ihren 3,4-Dihydro-Derivaten der allgemeinen Strukturen VI–X, X = S

Wie bereits in Abschnitt 2.2.3 bemerkt, wurden die Forschungsarbeiten im Rahmen dieser Dissertation vorrangig in die Richtung der 1,4-Benzoxazin-Derivate durchgeführt. Die Palette an synthetisierten 1,4-Benzothiazin-Derivaten ist demnach, im Vergleich zu ihren Sauerstoff-Analoga, beschränkt. Es wurden lediglich mit der Nitro- bzw. Amino-Gruppe am Benzothiazin-Teil substituierte Vertreter synthetisiert. Der Anspruch an elektronisch stark unterschiedlichen Substituenten wurde hiermit erfüllt.

3.4.1 6- und 7-Substituierte 2*H*-1,4-Benzothiazin-3(4*H*)-one der allgemeinen Struktur VI, X = S (215, 219, 221)



VI (215, 219, 221)

3.4.1.1 Synthesen von 7-Nitro-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on (215) und 6-Nitro-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on (219)

Beide Vertreter **215** und **219** sind seit 1968 bekannt.^[95] Sowohl ihre Synthese als auch die Synthese der 5- und 8-Stellungsisomere bzw. aller isomeren Amino-Analoga (s. weiter) gelang MARTANI *et al.*^[95] und war seinerzeit von großem Interesse, da gewisse Vertreter, basierend auf dem Fall des pharmazeutisch wirkenden 6-Amino-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-ons, als potentielle Pharmaka fungieren können. In dieser Arbeit wird demnach die Herstellung von **215** und **219** nach den Vorschriften von MARTANI *et al.*^[95] über *o*-Aminothiophenole^{a)} durchgeführt. Die Synthese der *o*-Aminothiophenole erfolgt durch Ringspaltung der korrespondierenden Benzothiazole mit Hydrazinhydrat (9.0–9.5 Äquivalenten) in siedender ethanolischer Lösung (für zusätzliche Details über die Hydrazinolyse der Benzothiazole zur Darstellung funktionalisierter *o*-Aminothiophenole s. die Synthese der S-Acetale **90–97**, Abschnitt 3.1.3).

^{a)} Die nitrosubstituierten 1,4-Benzothiazin-3-one lassen sich infolge der auftretenden Oxidierung des Schwefelatoms des Oxazinrings zum *S*-Oxid *nicht* durch Nitrierung des unsubstituierten Vertreters 1,4-Benzothiazin-3-ons (**220**, Abb. 74) synthetisieren.

Die resultierenden *o*-Aminothiophenole werden, infolge ihrer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff, nicht isoliert, sondern *in situ* unter N₂ unmittelbar weiter mit Chloressigsäure umgesetzt; die Umsetzung erfolgt im basischen Milieu (konz. Natronlauge) unter Rückfluss. Die hierbei gebildeten *o*-Aminophenylthioglykolsäure-Derivate gehen anschließend bei Raumtemp. spontane säurekatalysierte intramolekulare Kondensation zu den entsprechenden 1,4-Benzothiazin-3-onen ein. Die besprochene Eintopfsynthese ist im Fall von **215** in Abb. 73 veranschaulicht. Die Ausbeute beträgt 83 % (optimiert; bei MARTANI *et al.*^[95] sind keine Angaben über die Ausbeute verfügbar). Es ist noch anzumerken, dass das angewandte Eintopfverfahren durch die unkomplizierte Aufarbeitung (das Produkt fällt in reiner Form im Reaktionsmedium aus) und die kommerzielle Verfügbarkeit der Startverbindung **74** eine sehr elegante, ebenfalls für große Ansätze (s. Versuch 6.12.1) geeignete Synthesemethode für **215** darstellt.

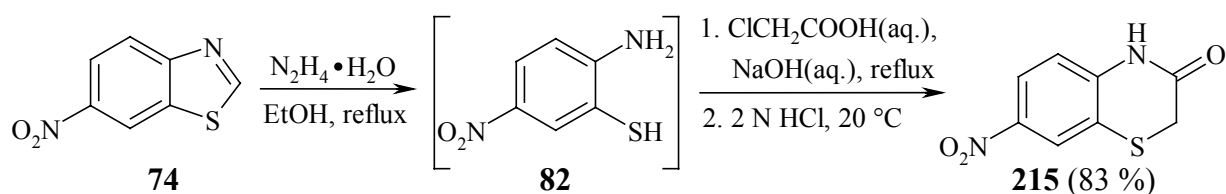


Abb. 73: Eintopfsynthese von 7-Nitro-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on (**215**).

Die Herstellung von **219** wird dadurch beträchtlich erschwert, dass das benötigte, nicht käufliche, 5-Nitrobenzothiazol (**217**) schwierig zugänglich ist.^[96]

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Synthese von **217** die Nitrierung von Benzothiazol (**216**) nach WARD und POESCHE^[97] (mit 98 %iger H₂SO₄ und rauchender HNO₃ bei ca. 10 °C) angewandt. Hierbei entsteht eine Mischung aus 4-, 5-, 6- und 7-Nitrobenzothiazol, wobei das 6-Isomer **74** das Hauptprodukt darstellt; das gewünschte 5-Isomer^{a)} hat in der Mischung unerfreulicherweise den kleinsten Anteil.^[97]

Da sich die Trennung der Nitrobenzothiazole schwierig gestaltet, wurde das Isomerengemisch ohne weitere Aufarbeitung dem Hydrazinolyseschritt nach MARTANI *et al.*^[95] unterworfen (s. Versuch 6.12.2 (ii)). Die *in situ* gebildeten *o*-Aminothiophenole werden in der bereits beschriebenen Weise mit Chloressigsäure umgesetzt (s. o.). Aus dem erhaltenen Gemisch der isomeren 5-, 6-, 7- und 8-Nitro-1,4-benzothiazin-3-one lassen sich das 6-Isomer **219** und das 7-Isomer **215** mittels mehrfacher Umkristallisation (CHCl₃) teilweise im Gemisch isolieren.

^{a)} WARD und POESCHE^[97] haben die Nitrierung von **216** eingehend untersucht. Die erzielten Ausbeuten mit konz. H₂SO₄ und rauchender HNO₃ bei 10 °C betragen: 4-Isomer 22.8 %, 5-Isomer 6.4 %, 6-Isomer 49.5 %, 7-Isomer 21.3 %.

Die vollständige Trennung beider Isomere wird anschließend durch Flash-Chromatographie erreicht. Das 6-Isomer **219** wird in 8 %iger Ausbeute isoliert. Wie bereits formuliert, ist die Ausbeute an **217** als Nitrierungsprodukt am niedrigsten. Zudem ist die Nucleophilie des Schwefelatoms in *o*-Aminothiophenol **218** infolge der *p*-positionierten Nitro-Gruppe beträchtlich herabgesetzt. Die erhebliche Ausbeuteminderung lässt sich hiermit nachvollziehen. Das 7-Isomer **215** wird über diesen Weg in 51 %iger Ausbeute erhalten.

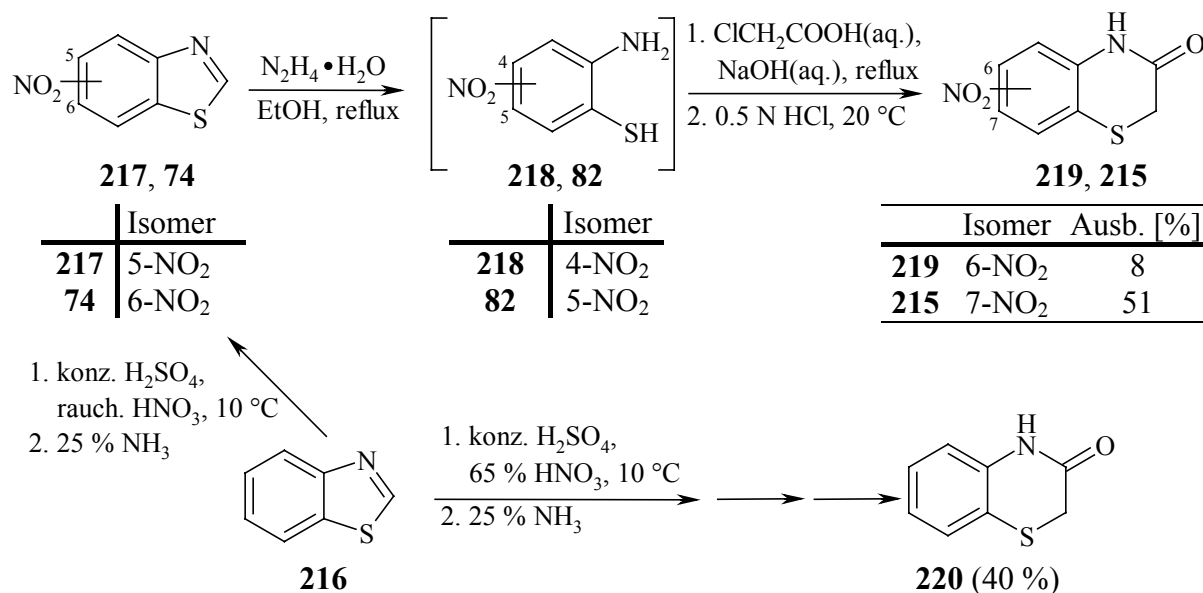


Abb. 74: Eintopfsynthesen der 1,4-Benzothiazin-3-one **219** und **215** - Nebenprodukt **220**.

In Abb. 74 ist die Eintopfsynthese (Nitrierung, Hydrazinolyse, *S*-Alkylierung und Cyclisierung) lediglich auf **219** und **215** beschränkt veranschaulicht. Die begleitenden 5- und 8-Nitro-1,4-benzothiazin-3-on sind für diese Arbeit nicht von Interesse. Obwohl das 6-Isomer **219** durch diese Methode nur in geringer Ausbeute zugänglich ist, hat der Nitrierungsweg den Vorteil, dass er gleichzeitig **215** liefert. Da **219** bei den durchgeführten Haarfärbetests als Direktzieher minderwertige Ergebnisse gegenüber seinem Stellungsisomer **215** geliefert hat, wurden andere Syntheserouten zur Erhöhung der Ausbeute nicht versucht.

Interessant ist der Befund, dass sich Benzothiazol (**216**) mit 65 %iger HNO_3 *nicht* nitrieren lässt. Erst mit rauchender HNO_3 (s. o.) tritt Reaktion ein. Bei WARD und POESCHE^[97] ist keine Präzisierung in dieser Richtung findbar. Unter Verwendung von 65 %iger HNO_3 wurde demnach nach dem Hydrazinolyseschritt und Umsetzung mit Chloressigsäure den unsubstituierten Vertreter **220** in 40 %iger Ausbeute erhalten. Die Ausbeute spiegelt die Ringspaltung von **216** und die Reaktivität des *in situ* gebildeten unsubstituierten *o*-Aminothiophenols in der Umsetzung mit Chloressigsäure wider. **220** stellt keine Zielverbindungen für diese Arbeit dar.

3.4.1.2 Synthese von 7-Amino-1,4-benzothiazin-3(4H)-on (**221**)

Wie in Abschnitt 3.3.1.1 formuliert, lässt sich das 1,4-Benzoxazin-3-on **147** aus dem *o*-Aminophenol **110** in exzellenter Ausbeute nach SHRIDHAR *et al.*^[57] herstellen. Das Verfahren stellt eine Eintopfsynthese dar und beruht auf der Verwendung von KF als Deprotonierungsmittel und Bromessigsäureethylester als *O*-Alkylierungsreagens in abs. DMF als Lösungsmittel. Das intermediär entstehende α -(*o*-Aminoaryl)-essigsäureethylester cyclisiert spontan zu **147**. Trotz der Binucleophilie der *o*-Aminophenole, verläuft die *O*-Alkylierungssequenz äußerst selektiv. Dies ist auf das spezielle Vermögen des Fluoridions, selektive und starke H-Brücke zu bilden, zurückzuführen.^[57] Es erschien daher sehr attraktiv, das obige Verfahren auf das *o*-Aminothiophenol **92** zur Synthese von **221** zu übertragen. Für die Synthese von **92** wurde auf die Hydrazinolyse des 6-Aminobenzothiazols (**75**) zurückgegriffen. Infolge der vermuteten hohen Instabilität von **92** wurde auf seine Isolierung verzichtet und es *in situ* weiter gemäß SHRIDHAR *et al.*^[57] in **221** übergeführt.

Die Hydrazinolyse von **75** erfolgt mit 47 Äquivalenten Hydrazinhydrat in ethanolischer Lösung bei Raumtemp. in Anlehnung an CHEDEKEL *et al.*^[42] Die Ringspaltung von **75**, wie bereits bei der Synthese von *S*-Acetalen bemerkt (Abschnitt 3.1.1.3, S. 34), verläuft zwar selektiv, jedoch nur mit geringer Ausbeute. Man erhält nach der Aufarbeitung ein Gemisch aus **221** und nicht reagiertem **75**. Nach flash-chromatographischer Trennung beträgt die Ausbeute an **221** 23 % (s. Versuch 6.12.3.1).

Die angewandte Eintopfsynthese stellt eine neue Synthesemethode für **221** dar. Für die vorliegende Arbeit ist von besonderer Bedeutung, dass das Verfahren zu Untersuchungen der Ringspaltung der Benzothiazole mit Hydrazinhydrat beiträgt. Für große Ansätze, aufgrund der nur mäßigen Ausbeute an **221** und der relativ hohen Kosten von **75**, ist die Methode jedoch wenig geeignet.

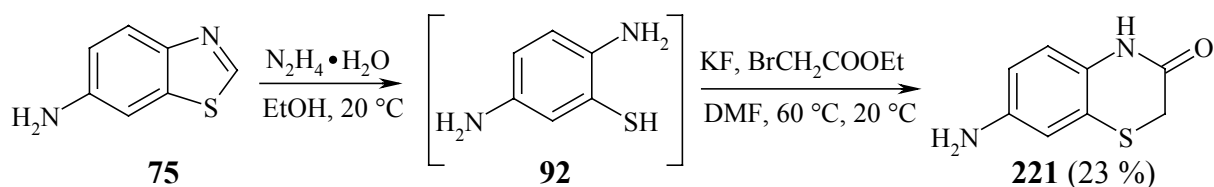


Abb. 75: Eintopfsynthese von **221** durch Hydrazinolyse von **75**.

Die von MARTANI *et al.*^[95] berichteten Synthesemethoden für **221** beruhen prinzipiell auf reduktiven Verfahren. Eine Methode bezieht die Reduktion des Nitro-Analogons **215** unter Verwendung von SnCl_2 (Dihydrat; 3 Äquivalenten) in siedender konz. HCl (fungiert

gleichzeitig als Lösungsmittel) als Reduktionssystem ein. Nach basischer Aufarbeitung fällt i. A. **221** in nahezu reiner Form im Reaktionsmedium aus. Das obige Reduktionsverfahren hat **221** in 33 %iger Ausbeute geliefert (bei MARTANI *et al.*^[95] keine Ausbeute angegeben).

Da relativ große Mengen an **221** benötigt wurden (als Ausgangsmaterial für weitere Synthesen bzw. als Entwickler für Haarfärbetests), musste, angesichts der nur moderaten erzielten Ausbeute, auf andere Reduktionssysteme zurückgegriffen werden.

Wie in Abschnitt 3.3.1.1 formuliert (s. S. 63), lässt sich das Sauerstoff-Analogon **153** aus dem entsprechenden Nitro-Derivat **147** mit Eisen/Eisessig in siedendem Ethanol in sehr guter Ausbeute (89 %) erzielen. Es wurde daher versucht, dasselbe Reduktionsverfahren auf **215** zur Herstellung von **221** zu übertragen. Als Ergebnis wurde **221** in 72 %iger Ausbeute erhalten (s. Versuch 6.12.3.2 (ii)). Die Gesamtausbeute, bezogen auf das käufliche **74**, beträgt 60 %. Auch dieses Verfahren ist im Bezug auf die literaturbekannten Synthesemethoden für **221** neu. Im Vergleich zur Eintopfsynthese (s. o.) und dem Literaturverfahren (SnCl_2/HCl) ist dieses Herstellungsverfahren das effizienteste und gilt für die vorliegende Arbeit als das Standardverfahren für die Synthese von **221**.

An dieser Stelle soll noch ein zusätzliches angewandtes Reduktionsverfahren^[98] kurz erwähnt werden. Die dadurch erzielte Ausbeute an **221** (**215** als Edukt) ist nicht höher (42 %; nicht optimiert), jedoch zeichnet sich das Verfahren im Vergleich zu den oben beschriebenen Synthesemethoden durch eine sehr kurze Reaktionszeit und leichte Aufarbeitung aus. Als Reduktionssystem fungiert $\text{Zn}/\text{HCOONH}_4$ im siedenden Ethanol (s. Versuch 6.12.3.2 (iii)).

Eine Gesamtübersicht der angewandten Reduktionsverfahren zeigt Abb. 76. Ausgewählte erzielte synthetische Ergebnisse, in Abschnitten 3.4.1.1 und 3.4.1.2 beschrieben, und bekannte Literaturdaten, sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

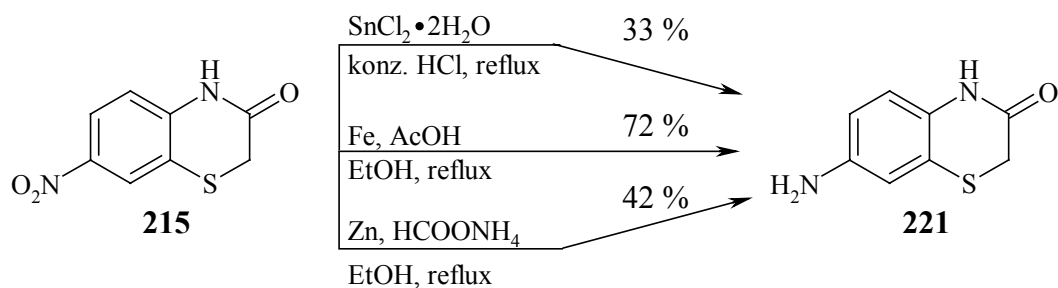


Abb. 76: 7-Amino-2H-1,4-benzothiazin-3-on (**221**) aus **215** durch reduktive Verfahren.

Tabelle 33: Ausgewählte Daten von **215**, **219** und **221**.

1,4-Benzothiazin-3-on	R	Synthesemethode	Ausgangsverb.	Gesamtausbe. [%]	Schmp. [°C]	Schmp. Lit. [°C]
215	7-NO ₂	Eintopfsynth.	74	Σ 83	249–250 ^[b]	246 ^[95]
		Eintopfsynth.	216	Σ 51		
219	6-NO ₂	Eintopfsynth.	216	Σ 8	235–237	245 ^[95]
221	7-NH ₂	Reduktion ^[a]	74	Σ 60	185	197 ^[95]

[a]: von **215** mit Fe/AcOH als Reduktionssystem; [b]: Zers.

3.4.1.3 Ausgewählte Eigenschaften von **215**, **219** und **221**

215 und **219** stellen gelbgefärbte, sehr gut lagerbeständige Verbindungen dar. Der in reiner Form farblose 7-Amino-Vertreter ist geringfügig empfindlich gegenüber Luftsauerstoff (nach Monaten tritt eine leichte Braunfärbung auf).

3.4.1.3.1 ¹H und ¹³C NMR-Spektren von **215**, **219** und **221**

Die ¹H NMR-Spektren von **215**, **219** und **221** zeichnen sich ausnahmslos durch charakteristische scharfe Singuletts in der Region $\delta = 3.31\text{--}3.61$ ppm aus, die den Methylenprotonen des Thiazinrings zuzuordnen sind. Entsprechend erscheinen die Signale für die C-2-Kohlenstoffatome in den ¹³C NMR-Spektren bei $\delta = 28.1\text{--}29.8$ ppm.

Die 1,4-Benzothiazin-3-one sind wie ihre Sauerstoffanaloga, die 1,4-Benzoxazin-3-one, als tautomerfähige Verbindungen zu betrachten (s. Abschnitt 3.3.1.2, S. 65). Sie können Lactam-Lactim-Tautomerie oder Keto-Enol-Tautomerie aufweisen.

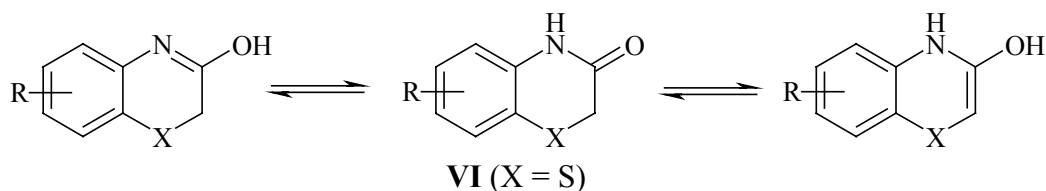


Abb. 77: Lactim-Lactam-Tautomerie (links) und Keto-Enol-Tautomerie (rechts) bei 1,4-Benzothiazin-3-onen der allgemeinen Struktur **VI** (X = S).

Die Singulettabsorptionen jeweils für zwei Protonen, ihr Resonanzbereich und fehlende Absorptionen für Vinyl-Protonen weisen den synthetisierten 1,4-Benzothiazin-3-onen die Keto-Strukturen unter keiner Beteiligung der Enol-Strukturen zu.

Ferner lassen sich Signale bei ca. 165 ppm für C-3 in der ^{13}C -Resonanz erkennen. Das NH-Proton des Thiazinrings absorbiert jeweils bei tiefem Feld im Bereich $\delta = 9.21\text{--}11.17$ ppm. Die obige NMR-Befunde sind gleichzeitig für die Lactam-Strukturen beweiskräftig und weisen auf keine Beteiligung der Lactim-Strukturen hin. Die genauen chemischen Verschiebungen, auch von **220** zum Vergleich, sind in Tabelle 34 aufgelistet.

Tabelle 34: Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten von **215**, **219–221**.

1,4-Benzo- thiazin-3-on	R	$\delta(2\text{-H})^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{NH})^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-2})^{[b]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})^{[b]}$ [ppm]
215	7-NO ₂	3.61 ^[c]	11.17 ^[c]	28.1 ^[c]	165.3 ^[c]
219	6-NO ₂	3.49 ^[c]	11.03 ^[c]	28.7 ^[c]	165.3 ^[c]
221	7-NH ₂	3.36 ^[d]	9.21 ^[d]	29.8 ^[d]	165.2 ^[d]
		3.31 ^{[c]; [95]}	10.08 ^{[c]; [95]}	—	—
220	H	3.46 ^[c]	10.52 ^[c]	29.0 ^[c]	165.4 ^[c]

Messfrequenz: [a]: 400.1 MHz (**215**, **219**, **221**) bzw. 200.1 MHz (**220**); [b]: 100.6 MHz; (**215**, **219**, **221**) bzw. 50.3 MHz (**220**); [c]: in [D₆]DMSO; [d]: in [D₆]Aceton.

Der elektronische Einfluss der Substituenten R lässt sich am deutlichsten anhand der chemischen Verschiebungen der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons erkennen. Demnach ruft die Einführung eines starken σ - und π -Akzeptors wie die der Nitro-Gruppe in die 7-Position der Stammverbindung **220** erwartungsgemäß einen deutlichen entschirmenden Effekt hervor. Das Signal der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons liegt daher in **215** gegenüber **220** um $\Delta\delta = 0.15$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 0.65$ ppm tieffeldverschoben. Die Amino-Gruppe als starker π -Donator bewirkt in **221** hingegen einen Hochfeld-Shift von $\Delta\delta = 0.15$ ppm bei den 2-H-Protonen bzw. von $\Delta\delta = 0.44$ ppm im Fall der NH-Absorption.

Bemerkenswert ist ebenfalls der beträchtliche Lösungsmiteleinfluss auf die NH-Absorption, wie aus der Tabelle 34 im Fall von **221**, ersichtlich ist. In [D₆]DMSO liegt das NH-Signal um $\Delta\delta = 0.87$ ppm gegenüber [D₆]Aceton tieffeldverschoben.

Bedingt durch das abschirmend wirkende Schwefelatom im Thiazinring, liegen die chemischen Verschiebungen der Methylenprotonen in ^1H -Resonanz bzw. die der C-2-Kohlenstoffatome in ^{13}C -Resonanz der 1,4-Benzothiazin-Derivate im Vergleich zu den 1,4-Benzoxazin-Derivaten erheblich hochfeldverschoben. Stellt man beispielsweise die

δ -Werte von **215** denen von seinem Sauerstoff-Analoga **147** gegenüber, ist ein Hochfeld-Shift von $\Delta\delta = 1.11$ ppm bei den 2-H-Protonen bzw. von $\Delta\delta = 38.4$ ppm bei der C-2-Absorption zu erkennen. Die $\Delta\delta$ -Werte beim Vergleich von **219** bzw. von **221** mit ihren Sauerstoff-Analoga **148** bzw. **153** liegen im gleichen Bereich (vgl. Tabelle 34 und Tabelle 10, S. 66).

Die durch das weniger elektronegative Schwefelatom erhöhte Elektronendichte an C-2 der 1,4-Benzothiazin-3-one sollte mit einer deutlich erhöhten Oxidierbarkeit dieser Verbindungen an C-2 im Vergleich zu den korrespondierenden 1,4-Benzoxazin-3-onen verbunden sein. Über die hohe Reaktivität der 2-H-Protonen^{a)} im unsubstituierten Vertreter **220** wurde schon 1975 berichtet.^[28a]

Die Oxidierbarkeit an C-2 ist insbes. im Fall von **215** und **219** von Bedeutung, da sie ebenfalls als "Entwickler" für permanente Haarfärbesysteme in Betracht kommen (s. Abschnitt 4.2.2.2, S. 189). **221** stellt eine Zielverbindung im Rahmen des *p*-PD-Konzeptes dar; in den Kupplungsvorgängen ist überwiegend die 7-positionierte Amino-Gruppe und nicht das C-2-Kohlenstoffatom involviert (s. Abschnitt 4.3.1, S. 197)

3.4.1.3.2 IR- und UV-Absorptionsspektren von **215**, **219** und **221**

Die IR-Spektren von **215**, **219** und **221** zeigen starke Absorptionen in der Carbonyl-Region bei $1668\text{--}1674\text{ cm}^{-1}$ und generell scharfe, wenig intensive Absorptionsbanden im Bereich $3191\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ für (N-H)-Valenzschwingungen (s. Tabelle 35). Hiermit sind die durch NMR-Befunde sichergestellten Lactam-Strukturen bestätigt. Die obigen IR-Spektren unterscheiden sich hinsichtlich der Wellenzahlwerte kaum von denen der analogen 1,4-Benzoxazin-3-one.

Hinsichtlich der Lichtabsorption, liegt das längstwellige Absorptionsmaximum im Fall von **221** bei 300 nm (EtOH, $\epsilon_{\text{max}} = 5900\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Wie bereits bemerkt, kommt **221** lediglich als Entwickler für permanente Haarfärbesysteme in Betracht. Die Verbindung ist farblos und kann daher als fertiger Chromophor nicht eingesetzt werden. Die im festen Zustand gelbgefärbten **215** und **219** sind, infolge ihrer guten Affinität zum Haarkeratin, auch als potentielle Direktzieher zu betrachten.

^{a)} Die Reaktion von **220** mit Amylnitrit liefert das 2-Hydroxyimino-Derivat,^[28a] noch deutlicher erhöhte Reaktivität weisen die Methylenwasserstoffatome im entsprechenden Sulfon, 1,4-Benzothiazin-3-on-1,1-dioxid, auf.^[99, 100] Das Sulfon kuppelt an C-2 mit Diazoniumsalzen; die resultierenden Azoverbindungen, von CLAAß als "Sulfazon-Farbstoffe" bezeichnet, stellen äußerst substantive Farbstoffe dar.^[99]

Im Fall von **215** liegt der längstwellige Übergang, der als breiter Schulter auftritt, im nahen UV bei 344 nm ($\epsilon_{\max} = 5400 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Im Fall von **219** befindet sich die längstwellige Absorptionsbande etwas bathochrom verschoben bei 366 nm ($\epsilon_{\max} = 1900 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Der Vergleich zwischen den 1,4-Benzothiazin-3-onen **215**, **219** und den analogen 1,4-Benzoxazin-3-onen **147**, **148** hinsichtlich ihres Lichtabsorptionsverhaltens führt zu dem Schluss, dass der Ersatz des Sauerstoffatoms durch das Schwefelatom einen bathochromen Effekt bewirkt. Der Effekt ist ausgeprägter im Fall der 6-Isomere, wobei die längstwellige Absorptionsbande von **219** um $\Delta\lambda_{\max} = 28 \text{ nm}$ gegenüber **148** (bei gleichzeitiger Hypochromie von $\Delta\epsilon_{\max} = 2500 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) bathochrom verschoben liegt.

Tabelle 35: Ausgewählte IR- und UV-Daten von **215**, **219** und **221**.

1,4-Benzothiazin-3-on	R	$\tilde{\nu}(\text{C=O})^{[a]}$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}(\text{N-H})^{[a]}$ [cm ⁻¹]	λ_{\max} [nm]	ϵ_{\max} [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹]
215	7-NO ₂	1674 (s)	3198 (w)	344 (sh) ^[b]	5400
219	6-NO ₂	1669 (s)	3191 (w)	366 ^[b]	1900
221	7-NH ₂	1668 (vs)	3200 (m)	300 ^[c]	5900

[a]: gemessen im festen Zustand; [b]: gemessen in MeCN; [c]: gemessen in EtOH.

3.4.1.3.3 Massenspektren von **215**, **219** und **221**

Analog zu den 1,4-Benzoxazin-3-onen **147**, **148** und **153** liefern die 1,4-Benzothiazin-3-one **215**, **219** und **221** charakteristische EI-Massenspektren, wobei ein typisches Fragmentierungsverhalten am Thiazinring zu erkennen ist. Der kennzeichnende Verlust des HCO-Radikals unter Entstehung des entsprechenden Benzothiazol-Kations tritt ebenfalls bei 1,4-Benzothiazin-3-onen auf. Zusätzlich findet bei den 1,4-Benzothiazin-3-onen wegen der leichteren Spaltung der C-S-Bindung im Thiazinring (im Vergleich zur C-O-Bindung im Oxazinring) Keten-Eliminierung statt.

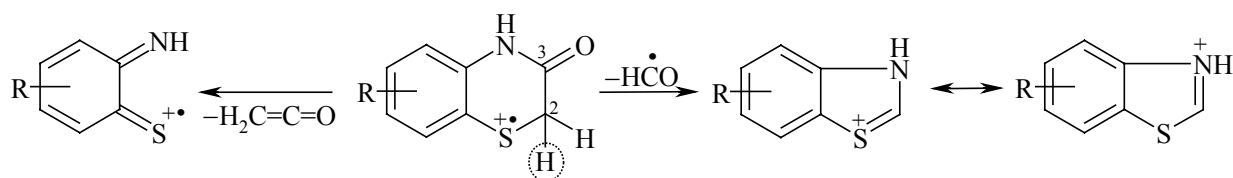
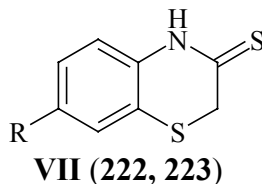


Abb. 78: Massenspektrometrisches Verhalten der 1,4-Benzothiazin-3-one.

3.4.2 7-Substituierte 2H-1,4-Benzothiazin-3(4H)-thione der allgemeinen Struktur VII, X = S (222 und 223)



3.4.2.1 Synthesen von 7-Nitro-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-thion (222) und 7-Amino-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-thion (223)

Von den beiden in dieser Arbeit synthetisierten 1,4-Benzothiazin-3-thionen **222** und **223** ist das 7-Nitro-Derivat **222** literaturbekannt. Zu seiner Herstellung wurde die Vorschrift von GRANDOLINI *et al.*^[101] verwendet. Das Verfahren beruht auf der Thionierung des entsprechenden 1,4-Benzothiazin-3-ons **215** unter Verwendung von LAWESSON-Reagenz (LR) (0.6 Äquivalenten) in abs. *o*-Xylol bei 100 °C.^{a)} Die erzielte Ausbeute von 86 % (s. Versuch 6.13.1) entspricht in etwa der Literaturausbeute (95 %^[101]).

Die Synthese des 7-Amino-Derivats **223** erfolgt ebenfalls durch Thionierung des entsprechenden 1,4-Benzothiazin-3-ons **221**, jedoch muss Phosphorpentasulfid (P₂S₅) als Schwefelüberträger^{b)}, analog zur Synthese des Sauerstoff-Analogons **161**, verwendet werden. Hierbei wurden die Arbeitsweisen in Anlehnung an Vorschriften von SHRIDHAR *et al.*^[73a, b] gestaltet (s. AAV 8). Die Thionierung von **221** wurde in Suspension bei Raumtemp. mit 1.2 Äquivalenten P₂S₅ und Triethylamin als Base in 1,4-Dioxan durchgeführt.

Die 34 %ige Ausbeute (nicht optimiert) ist nur mäßig, stellt jedoch angesichts der problematischen Anwesenheit der nucleophilen Amino-Gruppe (s. auch die Ergebnisse für die Sauerstoff-Analoga **161** und **162**, S. 74) ein befriedigendes Ergebnis dar. Die Ausbeute liegt etwa im Bereich der erzielten Ausbeuten in der Reihe der Sauerstoff-Analoga **161** und **162** von 31–53 % (s. Tabelle 12, S. 74).

Die angewandten Synthesen für **222** und **223** sind in Abb. 79 veranschaulicht.

^{a)} Die Stabilität des LAWESSON-Reagenzes ist in Lösung über 100–110 °C begrenzt, wobei Polymerisationsprozesse oder andere Umwandlungen langsam auftreten.^[76]

^{b)} Durchführung der Thionierung von **221** mit LAWESSON-Reagenz, analog zur Synthese von **222**, führte in lediglich 12%iger Ausbeute zu **223**; die Reaktion läuft mit Nebenprodukten vermutlich aufgrund der hohen Reaktivität der am Benzolring sitzenden Amino-Gruppe gegen das Dithiophosphin-Ylid **224**, das als das eigentliche Thionierungsmittel postuliert wurde (s. Abb. 80).^[76]

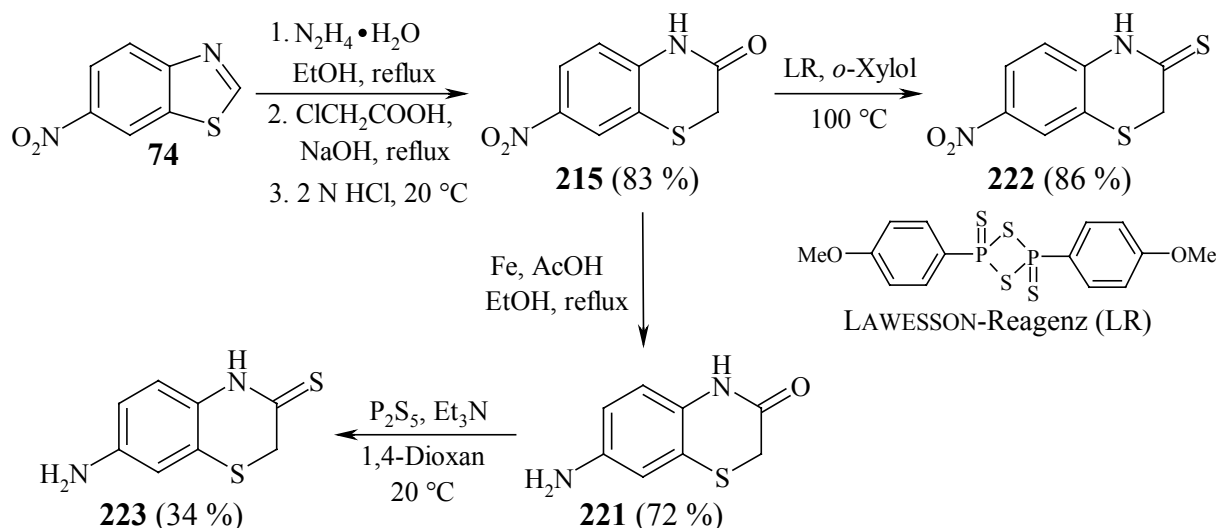


Abb. 79: Gesamtsynthesen von **222** und **223**.

Die erzielten Gesamtausbeuten (bezogen auf das käufliche Benzothiazol **74**) und ausgewählte Daten sind in Tabelle 36 zusammengefasst.

Tabelle 36: Gesamtausbeuten, Schmelzpunkte und Literaturdaten von **222** und **223**.

1,4-Benzothiazin-3-thion	R	Ausgangsverb.	Gesamtausb. [%]	Schmp. [°C]	Schmp. Lit. [°C]
222	NO_2	74	Σ 71	201–202 ^[a]	204–205 ^[101]
223	NH_2	74	Σ 20	184–186 ^[a]	—

[a]: Zers.

Angeichts der angewandten Stöchiometrie bei der Thionierung mit LAWESSON-Reagenz (0.5–0.6 Äquivalenten LR) wird an dieser Stelle die Reaktion mechanistisch kurz diskutiert. Ein umfangreicher Bericht über die Thionierungsreaktionen mit LAWESSON-Reagenz verschiedener Carbonyl-haltiger Verbindungsklassen zusammen mit allgemeinen mechanistischen Befunden liefert CAVA und LEVINSON.^[76] Hierbei wird für die obigen Thionierungsreaktionen ein Betain-artiger Mechanismus postuliert, wobei als eigentliches Thionierungsmittel das Dithiophosphin-Ylid **224** zu betrachten ist.^[74] **224** bildet sich unter den Reaktionsbedingungen aus LAWESSON-Reagenz.

In Anlehnung an den von CAVA und LEVINSON^[76] postulierten Mechanismus wird vermutlich die Thionierung zum 1,4-Benzothiazin-3-thion (**VII**, X = S) durch den nucleophilen Angriff des Ylids **224** (mittels seines negativen Schwefelatoms) an das Carbonyl-Kohlenstoffatom des 1,4-Benzothiazin-3-ons (**VI**, X = S) eingeleitet. Das in dieser Weise gebildete Betain **225**

reagiert zur cyclischen Zwischenstufe **226** weiter, welche analog zu WITTIG-Intermediaten in das entsprechenden Thiolactam (**VII**, X = O) und Thiophosphin-Ylid **227** zerfällt.

Es bleibt noch anzumerken, dass der Betain-artige Mechanismus durch die Isolierung des schwer löslichen Trimers **228** gestützt wird.^[76] Die in der Praxis erhaltenen schwer löslichen Verunreinigungen (s. Versuch 6.13.1) könnten das Trimer **228** ebenfalls enthalten.

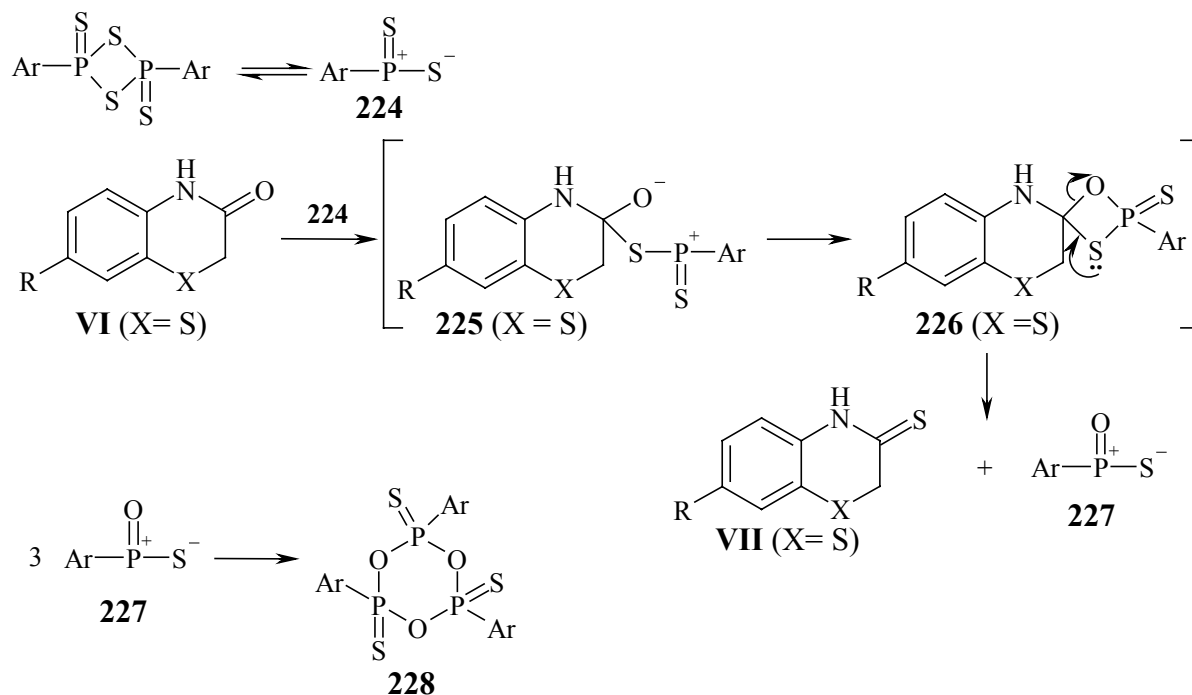


Abb. 80: Mechanismus der Thionierung der 1,4-Benzothiazin-3-one (**VI**, X = S) mittels LAWESSON-Reagenz zu 1,4-Benzothiazin-3-thionen (**VII**, X = S).

Mechanistische Betrachtungen betreffs der Thionierung mittels P_2S_5 als Schwefelüberträger wurden schon bei den Synthesen der 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** diskutiert und sind dem Abschnitt 3.3.2.1 zu entnehmen (Abb. 38, S. 76).

3.4.2.2 Ausgewählte Eigenschaften von **222** und **223**

Die 1,4-Benzothiazin-3-thione **222** und **223** wurden als lagerbeständige zitronengelbe Pulver isoliert.

Wie ihre Sauerstoff-Analoga (s. Abschnitt 3.3.2.2, S 76) stellen die 1,4-Benzothiazin-3-thione ebenfalls potentielle Thiolactam-Thiolactim-Tautomere bzw. Thioketo-Enthiol-Tautomere dar (s. Abb. 81). Die in dieser Arbeit erzielten spektroskopischen Daten von **222** und **223** sprechen für eine Lactam-Struktur schließen (s. weiter); die erhaltenen strukturellen Befunde stehen im Einklang mit den Literaturdaten.^[73b, 75, 101, 102]

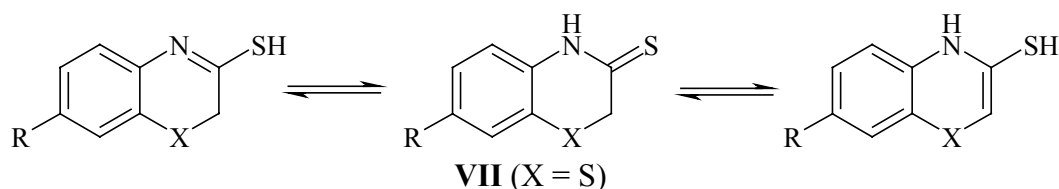


Abb. 81: Thiolactim-Thiolactam-Tautomerie (links) und Thioketo-Enthiol-Tautomerie (rechts) bei 1,4-Benzothiazin-3-thionen der allgemeinen Struktur **VII** (X = S).

3.4.2.2.1 ^1H und ^{13}C NMR-Spektren von **222** und **223**

Analog zu allen synthetisierten 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivaten zeichnen sich die ^1H NMR-Spektren von **222** und **223** ebenfalls durch charakteristische scharfe Singulets bei 4.03 bzw. 3.78 ppm aus, welche den Methylenprotonen an C-2 des Oxazinrings zuzuordnen sind. Entsprechend absorbiert C-2 im ^{13}C -Spektrum bei 35.9 bzw. 36.7 ppm. Im Vergleich zu den analog substituierten 1,4-Benzothiazin-3-onen **215** und **221** sind die behandelten Absorptionen hier tieffeldverschoben. Beispielsweise liegt das Signal der 2-H-Protonen bzw. des C-2-Kohlenstoffatoms in **222** gegenüber **215** um $\Delta\delta = 0.42$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 7.8$ ppm tieffeldverschoben.

Ein analoger Trend ist bei der Absorption des NH-Protons zu beobachten. In ^1H NMR-Spektrum von **222** bzw. **223** liegt das NH-Signal bei 12.95 bzw. 12.23 ppm. Der Tieffeld-Shift des NH-Signals in **222** gegenüber **215** beträgt beispielsweise $\Delta\delta = 1.78$ ppm.

Der stark entschirmende Effekt der Thiocarbonylgruppe auf die benachbarten Atome im Heterocyclus, welcher bereits in der Reihe der 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** beobachtet und diskutiert wurde (s. S. 77), ist bei **222** und **223** ebenfalls bemerkbar.

Bedingt durch das abschirmend wirkende Schwefelatom im Thiazinring, liegen die Signale der 2-H-Protonen bzw. der C-2-Kohlenstoffatome bei **222** und **223** gegenüber den analogen 1,4-Benzoxazin-3-thionen ausgeprägt hochfeldverschoben. Stellt man z. B. die δ -Werte von **222** denen von seinem Sauerstoff-Analogon **157** gegenüber, ist ein Hochfeld-Shift von $\Delta\delta = 0.96$ ppm im Fall der 2-H-Protonen bzw. von $\Delta\delta = 36.3$ ppm im Fall der C-2-Absorption zu erkennen. Betreffs der NH-Absorption beträgt der Hochfeld-Shift $\Delta\delta = 0.21$ ppm. Die $\Delta\delta$ -Werte beim Vergleich von **223** mit seinem Sauerstoff-Analogon **161** liegen im gleichen Bereich (für die einzelnen δ -Werte s. Tabelle 37 und Tabelle 14, S. 78).

Des Weiteren zeigen sich die Signale der Thiocarbonyl-Kohlenstoffatome (C-3) in den ^{13}C NMR-Spektren von **222** und **223** im Bereich von $\delta = 187\text{--}194$ ppm.

Auf Basis der obigen Befunde und infolge fehlender Absorptionen für Vinyl- und SH-Protonen lässt sich schließen, dass **222** und **223** in Lösung ausschließlich als Thiolactam-Tautomere (unter keinerlei Beteiligung der Lactim-Form bzw. der Enthiolisierung) vorliegen.

Tabelle 37: Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten von **222** und **223** (in [D₆]DMSO).

1,4-Benzothiazin-3-thion	R	$\delta(2\text{-H})^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{NH})^{[a]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-2})^{[b]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})^{[b]}$ [ppm]
222	NO ₂	4.03	12.95	35.9	193.9
223	NH ₂	3.78	12.23	36.7	187.1

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: Messfrequenz: 100.6 MHz

Ferner lässt sich anhand der chemischen Verschiebungen deutlich der elektronische Einfluss des Substituenten R in **222** bzw. **223** erkennen. Demnach bewirkt die Nitro-Gruppe als starker σ - und π -Akzeptor in **222** hauptsächlich eine Entschirmung der Thiazinringsatome. Das Signal der 2-H-Protonen bzw. des NH-Protons liegt in **222** gegenüber **223**, welches einen starken π -Donator (NH₂) trägt, um $\Delta\delta = 0.25$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 0.72$ ppm tieffeldverschoben. Die C-3-Absorption in **222** ist ebenfalls um $\Delta\delta = 6.8$ ppm im tieferen Feld lokalisiert.

Die Oxidationsbereitschaft der synthetisierten 1,4-Benzothiazin-3-thione an C-2 ist lediglich im Fall von **222** von Interesse. **223** ist als "maskiertes" *p*-Phenylendiamin-Derivat zu betrachten und dementsprechend dominiert in seinen Kupplungsprozessen das *p*-PD-Verhalten (s. Abschnitt 4.3.1, S. 198). **222** wurde sowohl als Direktzieher als auch als "Entwickler" mit C-2 als gezielter Kupplungsposition getestet. Anhand der C-2- δ -Werte in den ¹³C NMR-Spektren und der damit verbundenen Elektronendichte an C-2-Kohlenstoffatomen stellt **222** ($\delta(\text{C-2}) = 35.9$ ppm) im Vergleich zu seinem 1,4-Benzoxazin-3-thion-Analogon **157** ($\delta(\text{C-2}) = 72.2$ ppm) einen deutlich kupplungsfähigeren "Entwickler" dar (s. Abschnitt 4.2.2.2, S. 189 f). Im Vergleich zu 1,4-Benzothiazin-3-on **215** ($\delta(\text{C-2}) = 28.1$ ppm) erscheint **222** jedoch weniger reaktiv.

3.4.2.2 Weitere spektroskopische Befunde und massenspektrometrisches Verhalten von **222** und **223**

Die IR-Spektren von **222** und **223** zeigen mittelstarke Absorptionen in der Thiocarbonyl-Region bei 1143 bzw. 1172 cm^{-1} (in sehr guter Übereinstimmung mit dem in Lit.^[71] der Thiocarbonylgruppe zugeordneten Absorptionsbereich: $1150 \pm 70 \text{ cm}^{-1}$; für unsubstituiertes 1,4-Benzothiazin-3-thion: $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{S}) = 1137 \text{ cm}^{-1[101]}$). Für die sekundäre Amino-Gruppe ist im Fall von **222** eine schwache und scharfe Absorptionsbande bei 3164 cm^{-1} lokalisiert. Im Fall von **223**, welches am Benzolring eine primäre Amino-Gruppe trägt, sind mehrere scharfe mittelstarke NH-Absorptionsbanden im Bereich 3137–3444 cm^{-1} zu erkennen. Außer der symmetrischen und asymmetrischen Valenzschwingung der primären Amino-Gruppe, stammen die übrigen Absorptionsbanden typischerweise von Valenzschwingungen in H-Brücken gebundener Amino-Gruppen.

Die Anwesenheit intermolekularer H-Brücken im Fall des unsubstituierten 1,4-Benzoxazin-3-thions mit der sekundären Amino-Gruppe als Donator und der Thiocarbonyl-Gruppe als Akzeptor wurde, wie bereits in Abschnitt 3.3.2.2 (S. 79) diskutiert, von MAZHARUDDIN und THYAGARAJAN^[71] postuliert; betreffs des Schwefel-Analogons (1,4-Benzothiazin-3-thions) sind meines Wissens allerdings keine ähnlichen IR-Befunde in Literatur verfügbar.

Vermutlich sind solche intermolekulare H-Brücken, welche bei den substituierten 1,4-Benzoxazin-3-thionen **157–162** angenommen wurden, ebenfalls für 1,4-Benzothiazin-3-thion **223** charakteristisch. Die Moleküle können durch die H-Brücken unterschiedlich assoziiert vorliegen: Polymerartig oder ggf. als cyclische Dimere (s. Abb. 40, S. 79). Als Akzeptor bzw. Donator der intermolekularen H-Brücken kann bei **223** auch die am Benzolring sitzende primäre Amino-Gruppe fungieren.

Hinsichtlich der Lichtabsorption der synthetisierten 1,4-Benzothiazin-3-thione liegt das längstwellige Absorptionsmaximum im Fall von **222** bei 373 nm (breit, $\epsilon_{\text{max}} = 15000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Die längstwellige $\pi \rightarrow \pi^*$ -Absorptionsbande erscheint im Fall von **223** ebenfalls relativ breit und ist **222** gegenüber hypsochrom verschoben: $\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$ und intensitätsschwächer ($\epsilon_{\text{max}} = 12100 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). Die breiten und intensiven $\pi \rightarrow \pi^*$ -Absorptionsbanden verdecken vermutlich die farbverleihenden sehr intensitätsschwachen $n \rightarrow \pi^*$ -Thiocarbonylübergänge, welche nicht zu erkennen sind.

Tabelle 38: Ausgewählte IR- und UV-Daten von **222** und **223**.

1,4-Benzothiazin-3-thion	$\tilde{\nu}(\text{C}=\text{S})^{[a]}$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}(\text{N}-\text{H})^{[a]}$ [cm ⁻¹]	$\lambda_{\text{max}}^{[b]}$ [nm]	$\varepsilon_{\text{max}}^{[b]}$ [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹]
222	1143(m)	3164 (w)	373	15000
223	1172 (m)	3164 (m) ^[c]	360	12100

[a]: gemessen im festen Zustand; [b]: gemessen in MeCN;

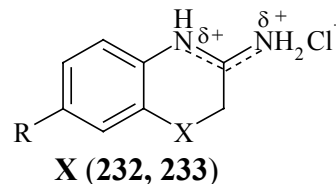
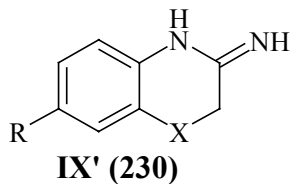
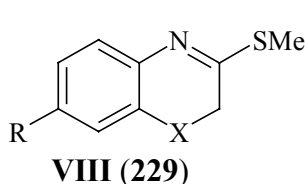
[c]: andere aufgetretene NH-Absorptionsbanden: 3444, 3335, 3321, 3204, 3137 cm⁻¹.

Interessant ist der Vergleich des Lichtabsorptionsverhaltens zwischen den 1,4-Benzothiazin-3-thionen und den analog am Benzolring substituierten 1,4-Benzoxazin-3-thionen, wobei auffällt, dass die erstgenannten Heterocyclen bei größeren Wellenlängen allerdings deutlich intensitätsschwächer absorbieren. Demnach liegt das längstwellige Absorptionsmaximum von **222** gegenüber seinem Sauerstoff-Analogon **157** um $\Delta\lambda_{\text{max}} = 11$ nm rotverschoben bei einer gleichzeitigen Hypochromie von $\Delta\varepsilon_{\text{max}} = 7300$ L·mol⁻¹·cm⁻¹. Beim Vergleich von **223** mit **161** beträgt die bathochrome Verschiebung $\Delta\lambda_{\text{max}} = 12$ nm bei gleichzeitiger geringer Hypochromie von $\Delta\varepsilon_{\text{max}} = 5100$ L·mol⁻¹·cm⁻¹. Dies lässt den Schluss zu, dass der Ersatz des Sauerstoffatoms des Oxazinrings durch das Schwefelatom, bedingt durch den stärkeren Donorcharakter des letzteren, einen bathochromen Effekt hervorruft. Der bathochrome Effekt des Schwefelatoms wurde ebenfalls beim Vergleich des Lichtabsorptionsverhaltens der 1,4-Benzothiazin-3-one **215**, **219** mit den analogen 1,4-Benzoxazin-3-onen **147**, **148** beobachtet (s. S. 148).

222 und **223** sind in reiner Form gelb gefärbt; ein möglicher Einsatz als Direktzieher kommt jedoch infolge der schwachen Affinität zum Haarkeratin von **223** lediglich im Fall des Nitro-Derivats **222** in Betracht (s. Abschnitt 4.2.1.1, S 180). **223** wurde ausschließlich als Entwickler (*p*-PD-Verhalten) eingesetzt.

Die 1,4-Benzothiazin-3-thione **222** und **223** liefern überwiegend keine charakteristischen EI-Massenspektren. Außer SH-Abspaltung, die bei beiden Vertretern auftritt, zeigt der Thiazinring keine weiteren typischen Fragmentierungen.

3.4.3 3-Methylthio-2H-1,4-benzothiazine der allgemeinen Struktur VIII (229), 3-Amino-2H-1,4-benzothiazin-Derivate der allgemeinen Struktur IX' (230) bzw. X (232 und 233); X = S



Da in vorliegender Arbeit nur ein Vertreter aus der Klasse der Methylthioimide mit 1,4-Benzothiazin-Gerüst (**229**) und insgesamt drei Vertreter aus den Klassen der Amidine mit 1,4-Benzothiazin-Gerüst (**230**, **232**, **233**) synthetisiert wurden, werden die hergestellten Heterocyclen hinsichtlich ihrer Synthesen und Eigenschaften zusammen behandelt.

3.4.3.1 Synthese von 3-(Methylthio)-7-nitro-2H-1,4-benzothiazin (229)

Zur Herstellung des Methylthioimids **229** hat sich in der Praxis das Verfahren von GRANDOLINI *et al.*,^[101] welches auf der S-Methylierung des 1,4-Benzothiazin-3-thions **222** mit MeI und festem KOH in Gegenwart von TBAB als Phasentransferkatalysator (Ausbeute 85 %) beruht, als nicht erfolgreich erwiesen. **229** wurde in dieser Arbeit in Anlehnung an SHRIDHAR *et al.*,^[81] analog zur Herstellung des Sauerstoff-Analogons **165** (s. S. 83), glatt in 77 %iger Ausbeute synthetisiert. Das angewandte Verfahren bezieht ebenfalls die S-Methylierung von **222** mit MeI allerdings unter Einsatz von K₂CO₃ als Base in siedendem abs. Aceton ein; MeI und K₂CO₃ wurden hierbei in großen Überschüssen eingesetzt (s. Versuch 6.14.1). Die angewandte Gesamtsynthese von **229** ist in Abb. 82 (S. 158) dargestellt.

3.4.3.2 Synthesen der 3-Amino-2H-1,4-benzothiazin-Derivate 230, 232 und 233

Das Aminierungsverfahren mit Ammoniak als 7 N-Lösung in Methanol, welches zur Synthese der tautomeren 3-Amino-1,4-benzoxazine aus den entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-thionen erfolgreich angewandt wurde (s. S. 85), lieferte ebenfalls glatt das Amidin **230** aus dem 1,4-Benzothiazin-3-thion **222** in 75 %iger Ausbeute (s. Versuch 6.14.2). Die Synthesevorschrift wurde nach AAV 9 gestaltet. Das Verfahren ist für große Ansätze jedoch weniger geeignet, da es als Edukt das Thiolactam **222** benötigt, dessen Verfügbarkeit, angesichts seiner

mehrstufigen Synthese (s. Abb. 82), seiner Anwendung als Farbvorstufe bzw. als Edukt für die Herstellung des Methylthiomidats **229**, relativ begrenzt ist. Da große Mengen von **230** benötigt wurden, wurde demnach nach einem alternativen Syntheseverfahren gesucht.

Als Grundlage der neu entwickelten und optimierten mehrstufigen Synthese, welche die protonierte Form von **230**, also **232**, liefert, diente die Vorschrift von HIRANO *et al.*^[83] zur Herstellung des unsubstituierten 3-Amino-2*H*,4*H*-1,4-benzothiazinium-Gerüsts. Dieses Verfahren beruht auf der inneren säurekatalysierten Cyclisierung des *o*-Amino-*S*-cyanomethylthiophenols, welches durch Umsetzung des unsubstituierten *o*-Aminothiophenols mit Chloracetonitril im basischen Milieu (NaOH) eine leicht zugängliche Verbindung darstellt.

Zur Synthese von **232** wurde als Ausgangsverbindung jedoch das nicht käufliche 5-Nitro-2-aminothiophenol (**82**) benötigt. Zu seiner Herstellung wurde auf die Hydrazinolyse des 6-Nitrobenzothiazols (**74**) zurückgegriffen, wobei die Ringspaltung mit 6.0 Äquivalenten Hydrazinhydrat in siedender ethanolischer Lösung unter strenger N₂-Atmosphäre gelang. Infolge der allgemein bekannten starken Tendenz zur Autoxidation der *o*-Aminothiophenole wurde auf die Isolierung von **82** verzichtet, sondern *in situ* unmittelbar mit Chloracetonitril und festem K₂CO₃ (jeweils 1.4 Äquivalenten) unter kurzem Sieden in das *o*-Amino-*S*-cyanomethylthiophenol **231** überführt (s. Versuch 6.14.3 (i)). Die Gesamtausbeute an **231** (bezogen auf **74**) beträgt 80 %. Noch erwähnenswert bleibt die recht einfache Aufarbeitung, wobei sich **231** durch Einengen des Lösungsmittels in reiner Form ausfällen lässt.

Die Eintopfsynthese von **231** wurde grundsätzlich nach demselben Konzept der Synthese des 1,4-Benzothiazin-3-ons **215** (s. S. 140 f) gestaltet.

Die Umwandlung von **231** in das protonierte Amidin **232** erfolgt abweichend von HIRANO *et al.*^[83] durch Verwendung eines nicht-wässrigen Reaktionsmediums. Demnach liefert das Versetzen einer ethanolischen Lösung von **231** mit 5–6 N HCl in 2-Propanol unter kurzem Sieden **232** in 90 %iger Ausbeute, wobei **232** in reiner Form im Reaktionsmedium ausfällt.

Angesichts der sehr guten Ausbeuten und der unkomplizierten Isolierung der Produkte in reiner Form stellt das obige mehrstufige Verfahren eine attraktive Syntheseroute zu an Benzolring substituierten 3-Amino-2*H*,4*H*-1,4-benzothiazinium-Derivaten dar. Die Anwendbarkeit dieses Verfahrens bleibt jedoch stark abhängig von der Zugänglichkeit der substituierten *o*-Aminothiophenole, welche als Ausgangsverbindungen erforderlich sind.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass **232** bei den Haarfärbetests bedingt durch das hierbei verwendete basische Milieu zum freien Amidin **230** deprotoniert wird. Im Fall von **232** ist demnach das freie Amidin **230** als die eigentliche Farbvorstufe bzw. der eigentliche Chromophor, je nach dem durchgeführten Haartest, zu betrachten. Da **232** beträchtlich stabiler gegenüber Luftsauerstoff und daher viel lagerbeständiger als die freie Base **230** ist,

wurde zu kosmetischen Zwecken im Rahmen dieser Arbeit lediglich **232** eingesetzt. **230** wurde ausschließlich als Edukt zur Synthese des 2*H*,4*H*-1,4-Benzothiazinium-Derivats **233** verwendet (s. u.).

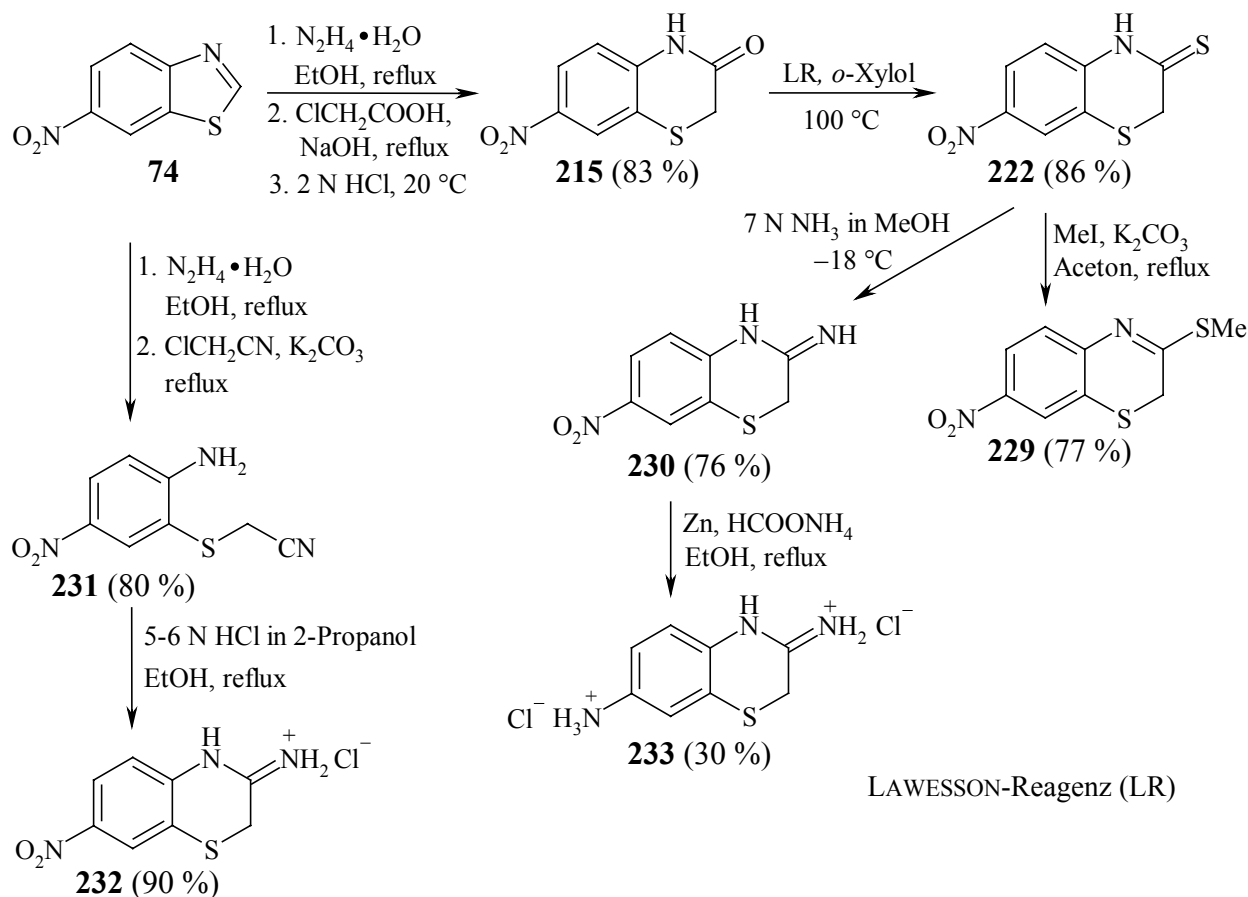


Abb. 82: Gesamtsynthesen von **229**, **230**, **232** und **233**.

233 lässt sich durch Reduktion von **230** und anschließendes Versetzen der aufgearbeiteten Reduktionslösung mit konz. HCl in siedendem Ethanol in 30%iger Ausbeute (nicht optimiert) gewinnen. Als Reduktionssystem wurde Zn/ HCOONH_4 in siedendem Ethanol verwendet (s. Versuch 6.14.4). Die Reduktion verläuft rasch und glatt, ebenfalls der Protonierungsschritt, wobei das Produkt **233** im Reaktionsmedium ausfällt. Neben der unvollständigen Ausfällung (**233** weist relativ gute Löslichkeit im wässrigen Ethanol auf) könnte eine mögliche partielle Hydrolyse der Amidin-Einheit in **233** für die Ausbeuteminderung in Betracht gezogen werden. Ein nicht-wässriges Reaktionsmedium und geringe Mengen am Lösungsmittel sind daher zu empfehlen.^{a)}

^{a)} Wie bei der Synthese von **172a,b**, **176** bereits diskutiert, weisen die 3-Amino-1,4-benzoxazine mit ihrer Amidin-Einheit eine eingeschränkte Stabilität in wässrigen Säuren auf; meist hydrolysieren die Verbindungen leicht zu den entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-onen. Ein solches Verhalten war daher bei den Schwefel-Analoga ebenfalls zu erwarten.

Die drei synthetisierten Amidine **230**, **232** und **233** stellen neue Verbindungen dar. Ihre Gesamtsynthesen sind in Abb. 82 veranschaulicht. Erzielte Gesamtausbeuten und ausgewählte Daten der Verbindungen sind Tabelle 39 zu entnehmen.

Tabelle 39: Ausgewählte Daten und verfügbare Literaturdaten der synthetisierten 1,4-Benzothiazin-Derivate **229**, **230**, **232** und **233**.

Derivat	Nr.	R	Ausgangsverb.	Gesamtausb. ^[a]	Schmp.	Lit. Schmp. in Lit.
				[%]	[°C]	[°C]
Methylthiomidat	229	NO ₂	74	Σ 55	145–147	140–141 ^[101]
Amidin	230	NO ₂	74	Σ 54	219–230	—
Amidin (Salz)	232	NO ₂	74	Σ 72	> 270 ^[b]	—
Amidin (Salz)	233	⁺ NH ₃ Cl [−]	74	Σ 16	> 270 ^[b]	—

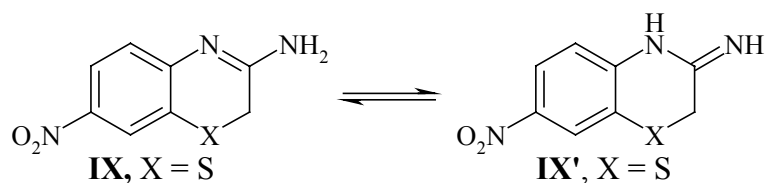
[a]: s. Abb. 82; [b]: Zers.

3.4.3.3 Ausgewählte Eigenschaften von **229**, **230**, **232** und **233**

Das Methylthiomidat **229** und die Amidine **230** und **232** wurden als grün-gelbe bis leichtorangefarbene Pulver isoliert. **229** und **232** sind sehr gut lagerbeständig; **230** weist nach einigen Monaten eine leichte Dunkelfärbung auf. Das farblose Amidin **233** ist ebenfalls gut haltbar. Die Amidine **230**, **232** und **233** weisen eine eingeschränkte Stabilität in wässrigen Medien beim niedrigen pH-Wert auf.

3.4.3.3.1 Imin-Enamin-Tautomerie bei Amidinen **230**, **232** und **233**

Wie bei den 3-Amino-1,4-benzoxazinen diskutiert (s. S. 92 f), verkörpern die Amidine in der Regel Verbindungen mit Tendenz zur Imin-Enamin-Tautomerie (die Tautomerie wird auf die exocyclische Amino-Gruppe bezogen).

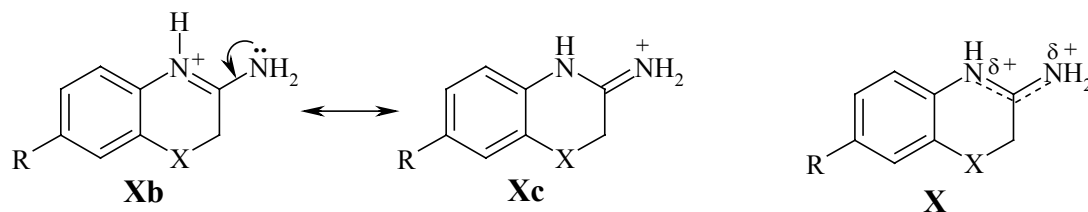


Bei **230** ist das Imin-Tautomer deutlich das stabilere und somit weist das Amidin ein ähnliches Verhalten wie sein Sauerstoff-Analogon **168** auf (s. S. 93 und S. 95). Demnach

zeigt das ^1H NMR-Spektrum von **230** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ für die NH-Protonen zwei relativ scharfe Singulets bei 7.53 bzw. 7.83 ppm, die jeweils einem Proton entsprechen. Dies weist eindeutig auf das Imin-Tautomer **IX'** hin. Das IR-Spektrum von **230** zeigt eine mittelstarke (N-H)-Absorptionsbande bei 3410 cm^{-1} , welche deutlich der (N-H)-Valenzschwingung der sekundären Amino-Gruppe des Tautomers **IX'** zuzuordnen ist. Überdies stützt die bei 1671 cm^{-1} lokalisierte (C=N)-Absorption die Struktur **IX'** mit exocyclischer (C=N)-Doppelbindung.^[103]

Bei SHRIDHAR *et al.*^[73b] bzw. HIRANO *et al.*^[83] sind den jeweiligen synthetisierten Amidinen mit 1,4-Benzothiazin-Gerüst unterschiedliche Strukturen zugeordnet worden. Nach HIRANO *et al.*^[83] weist der unsubstituierte Vertreter ($\text{R} = \text{H}$) die Struktur **IX'** auf. SHRIDHAR *et al.*^[73b] ordnen den synthetisierten Amidinen ($\text{R} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{Me}, \text{OMe}$) hingegen die Struktur **IX**, allerdings ohne Begründung, zu.

Zur Strukturaufklärung der protonierten Amidine der Struktur **X** (**232** und **233**) ist zuerst die Frage zu beantworten, an welchem Stickstoffatom der freien Amidine die Protonierung stattfindet. Die gesamte Problematik wurde in Abschnitt 3.3.3.3.2 (s. Abb. 48, S. 96) zur Strukturaufklärung der Sauerstoff-Analoga **172a,b** und **176** ausführlich debattiert. Auf Basis resonanzenergetischer Betrachtung lässt sich zusammenfassend der Schluss ziehen, dass die Protonierung, unabhängig vom Heteroatom des Heterocyclus ($\text{X} = \text{O}, \text{S}$), beim endocyclischen Stickstoffatom der Amidin-Einheit des Heterocyclus unter Bildung der mesomeren Strukturen **Xb** und **Xc** (s. u.) stattfindet. Des Weiteren stellt sich die Frage, welche Resonanzstruktur **Xb** oder **Xc** in dem Resonanzhybrid **X**, $\text{X} = \text{S}$ (s. u.) überwiegt.



Im Fall von **232** sind für die protonierte Amidin-Einheit in ^1H -Resonanz ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) drei unterschiedliche breite Singulets, jeweils für ein Proton, und lokalisiert bei tiefem Feld, oberhalb von 9.55 ppm (s. Tabelle 40), zu erkennen. Dies weist eindeutig auf die Struktur **Xc** hin, welches ein exocyclisches Immonium-Kation enthält.

Im Fall von **233** musste aufgrund der begrenzten Löslichkeit in DMSO ein Lösungsmittelgemisch aus $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ und D_2O für die NMR-Messungen verwendet werden. Wegen des Austausches mit D_2O sind folglich die NH-Signale in ^1H NMR-Spektrum nicht sichtbar.

Das IR-Spektrum von **232** bzw. **233** im festem Zustand zeigt für die (C=N)-Valenzschwingung eine starke Absorptionsbande bei 1673 bzw. 1678 cm⁻¹. Die Lage der Banden spricht mehr für Struktur **Xc** mit exocyclischer (C=N)-Doppelbindung^[103] und fehlende Banden für asymmetrische und symmetrische (N-H)-Valenzschwingungen primärer Amino-Gruppen (s. Tabelle 40) stützen ebenfalls diese Struktur.

Es scheint demnach, dass die positive Ladung, analog zu den Sauerstoff-Analoga **172a,b** und **176**, überwiegend vom exocyclischen Imin-Stickstoffatom (Struktur **Xc**) getragen wird. Außerdem ordnet HIRANO *et al.*^[83] dem Grundkörper 2*H*,4*H*-1,4-Benzothiazinium-monochlorid (**X**, R = H, X = S) ebenfalls die Struktur **Xc** zu.

Tabelle 40: Ausgewählte NMR- und IR-Daten von **230**, **232** und **233**.

Derivat	Nr.	R	$\delta(\text{NH})^{[a]}$ [ppm]	$\tilde{\nu}(\text{N-H})^{[d]}$ [cm ⁻¹]	$\tilde{\nu}(\text{C=N})^{[d]}$ [cm ⁻¹]
Amidin	230	NO ₂	7.53, 7.83 ^[b]	3410 (m), 3332 (w)	1671 (m)
Amidin (Salz)	232	NO ₂	9.55, 10.52, 13.25 ^[b]	3442 (m), 3243 (m), 3068 (m)	1673 (s)
Amidin (Salz)	233	⁺ NH ₃ Cl ⁻	— ^[c]	3225 (m), 3141 (m), 3134 (m)	1678 (s)

[a]: Messfrequenz: 400.1 MHz; [b]: in [D₆]DMSO; [c]: in [D₆]DMSO + D₂O; die NH-Signale sind nicht sichtbar; [d]: gemessen im festen Zustand.

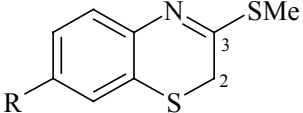
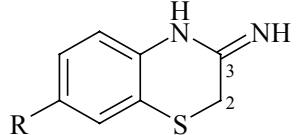
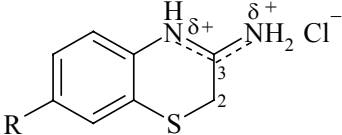
3.4.3.3.2 Weitere NMR-spektroskopische Befunde von **229**, **230**, **232** und **233**

Die ¹H NMR-Spektren von **229**, **230**, **232** und **233** zeichnen sich durch charakteristische scharfe Singuletts im Bereich $\delta = 3.36\text{--}3.92$ ppm aus, welche den Methylenprotonen am C-2-Kohlenstoffatom des Oxazinrings zuzuordnen sind. Entsprechend ist die Absorption von C-2 im ¹³C-Spektrum bei $\delta = 22.9\text{--}26.9$ ppm lokalisiert. Im Vergleich zu ihren Sauerstoff-Analoga **165**, **168** bzw. **172a,b** liegen die avisierten Absorptionen im Fall der 1,4-Benzothiazin-Derivate bedingt durch das abschirmend wirkende Schwefelatom im Thiazinring deutlich hochfeldverschoben. Stellt man z. B. die δ -Werte von **230** denen von seinem Sauerstoff-Analogen **168** gegenüber, ist ein Hochfeld-Shift von $\Delta\delta = 0.13$ ppm im Fall der 2-H-Protonen bzw. von $\Delta\delta = 38.8$ ppm im Fall der C-2-Kohlenstoffabsorption zu erkennen. Die $\Delta\delta$ -Werte beim Vergleich der übrigen 1,4-Benzothiazin-Derivate mit ihren

Sauerstoff-Analoga liegen im gleichen Bereich (für die einzelnen δ -Werte s. Tabelle 41 und Tabelle 20 (S. 92) bzw. 22 (S. 98)).

Kennzeichnend ist die chemische Verschiebung der C-3-Kohlenstoffatome in den ^{13}C NMR-Spektren von **229**, **230**, **232** und **233** ($\delta = 157.5\text{--}166.0$ ppm). Diese δ -Werte liegen im Bereich der typischen Imin-Kohlenstoffabsorption.

Tabelle 41: Ausgewählte NMR-spektroskopische Daten (in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) von **229**, **230**, **232** und **233**.

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>229</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>230</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>232, 233</p> </div> </div>					
Derivat	Nr.	R	$\delta(2\text{-H})^{[b]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-2})^{[c]}$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})^{[c]}$ [ppm]
Methylthiomidat	229	NO_2	3.61	26.9	166.0
Amidin	230	NO_2	3.36	22.9	157.5
Amidin (Salz)	232	NO_2	3.92	24.8	160.4
Amidin (Salz)	233 ^[a]	$^+\text{NH}_3\text{Cl}^-$	3.88	25.9	159.5

[a]: gemessen in $\{[\text{D}_6]\text{DMSO} + 40\% \text{D}_2\text{O}\}$; [b]: Messfrequenz: 400.1 MHz;
[c]: Messfrequenz: 100.6 MHz.

In der Reihe der Amidine **230**, **232** und **233** lässt sich anhand der chemischen Verschiebungen insbes. der entschirmende Effekt der Protonierung der Amidin-Einheit erkennen. Demnach liegt das Signal der 2-H-Protonen bzw. des C-2-Kohlenstoffatoms im protonierten Amidin **232** gegenüber der freien Base **230** um $\Delta\delta = 0.56$ ppm bzw. um $\Delta\delta = 1.90$ ppm tieffeldverschoben. Die C-3-Absorption in **232** ist ebenfalls um $\Delta\delta = 2.9$ ppm im tieferen Feld lokalisiert.

Die Oxidationsbereitschaft der 1,4-Benzothiazin-Derivate an C-2 ist lediglich im Fall von **229** und **232** von Interesse. **233** ist als "maskiertes" *p*-Phenylendiamin-Derivat zu betrachten und dementsprechend dominiert in seinen Kupplungsprozessen das *p*-PD-Verhalten. **229** und **232** wurden sowohl als Direktzieher als auch als "Entwickler" mit C-2 als gezielter Kupplungsposition getestet. Es sei wiederholt darauf hingewiesen, dass bei den Ausfärbungen mit **232** als der eigentliche Direktzieher bzw. "Entwickler" das Amidin **230** zu sehen ist (s. S. 157). Anhand der C-2-Verschiebungen in den ^{13}C NMR-Spektren und der damit verbundenen Elektronendichte an den C-2-Kohlenstoffatomen stellt das Amidin **230** von allen synthetisierten 1,4-Benzothiazin- und 1,4-Benzoxazin-Derivaten (einschließlich der Dihydro-

Derivate) theoretisch den kupplungsfähigsten "Entwickler" dar. In der Praxis hat es sich u. a. als der beste synthetisierte Direktzieher (s. Abschnitt 4.2.1.1, S. 180 f) durchgesetzt.

3.4.3.3.3 Lichtabsorptionsverhalten von **229**, **230**, **232** und **233**

Wie bereits bemerkt, kommt **233** infolge seiner Farblosigkeit (das längstwellige Absorptionsmaximum liegt bei 322 nm (EtOH) und der zugehörige Extinktionskoeffizient beträgt $7600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) lediglich als Entwickler (*p*-PD-Verhalten) für permanente Haarfärbesysteme in Betracht. Das Methylthioimidat **229** und das Amidin **232**, als gelbgefärbte Pulver isoliert, wurden ebenfalls als fertige Chromophore eingesetzt (s. Abschnitt 4.2.1.1, S. 180).

Im Fall von **229** liegt der längstwellige elektronische Übergang (Schulter) bei 375 nm; der zugehörige Extinktionskoeffizient beträgt $8900 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Die längstwellige $\pi \rightarrow \pi^*$ -Absorptionsbande erscheint bei **230** etwas bathochrom verschoben: $\lambda_{\text{max}} = 379 \text{ nm}$ und intensitätsstärker $\epsilon_{\text{max}} = 12100 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Im Fall des protonierten Amidins **232** liegt die längstwellige Absorptionsbande gegenüber **229** und **230** hypsochrom verschoben: $\lambda_{\text{max}} = 346 \text{ nm}$ (MeCN); der Extinktionskoeffizient beträgt hier $3100 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. **232** weist positive Solvatochromie auf: In DMSO tritt die längstwellige Absorptionsbande stark bathochrom um $\Delta\lambda_{\text{max}} = 52 \text{ nm}$ ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = 5500 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) auf.

Tabelle 42: Ausgewählte UV/Vis-Daten von **229**, **230**, **232** und **233**.

Derivat	Nr.	R	λ_{max} [nm]	ϵ_{max} [$\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]
Methylthioimidat	229	NO ₂	375(sh) ^[a]	8900
Amidin	230	NO ₂	379 ^[a]	12100
			346 ^[a]	3100
Amidin (Salz)	232	NO ₂	398 ^[b]	8600
Amidin (Salz)	233	⁺ NH ₃ Cl ⁻	322 ^[c]	7600

[a]: in MeCN; [b]: in DMSO; [c]: in EtOH.

In den früheren Abschnitten wurde der Schluss gezogen, dass der Ersatz des Sauerstoffatoms des Oxazinrings in 1,4-Benzoxazin-Derivaten durch das Schwefelatom, bedingt durch den

stärkeren Donorcharakter des letzteren, einen bathochromen Effekt hervorruft. Die 1,4-Benzothiazin-Derivate absorbieren dementsprechend im Vergleich zu den analogen 1,4-Benzoxazin-Derivaten bei größeren Wellenlängen. Der bathochrome Effekt des Schwefelatoms lässt sich ebenfalls in der Reihe der Heterocyclen **229** und **230** erkennen.

Demnach liegt die längstwellige Absorptionsbande von **229** gegenüber seinem Sauerstoff-Analogon **165** um $\Delta\lambda_{\max} = 15$ nm rotverschoben bei einer gleichzeitigen Hypochromie von $\Delta\epsilon_{\max} = 2600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Beim Vergleich von **230** mit **168** beträgt die batho- bzw. hypochrome Verschiebung: $\Delta\lambda_{\max} = 6$ nm bzw. $\Delta\epsilon_{\max} = 2400 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

3.4.3.3.4 Massenspektrometrisches Verhalten von **230**, **232** und **233**

Kennzeichnend für die Massenspektren der Amidine **230**, **232** und **233** ist der HCN-Verlust, welcher zum entsprechenden Benzothiazolin-Radikalkation führt. Infolge seiner hohen Tendenz zur Aromatisierung spaltet das Radikalkation weiter ein Wasserstoffatom unter Bildung der protonierten Form des entsprechenden Benzothiazol-Derivats ab.

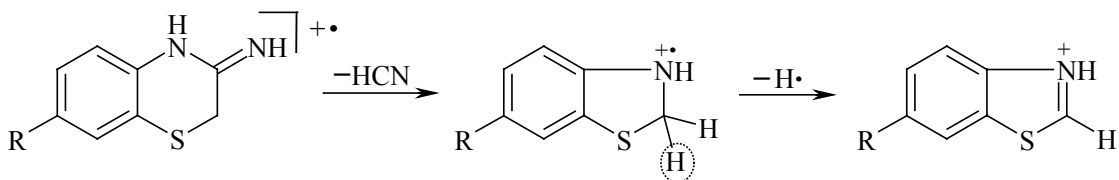


Abb. 83: Typische Fragmentierungen des Thiazinrings im Fall der Amidin-Derivate.

4 Färbereigenschaften der synthetisierten Verbindungen der allgemeinen Strukturen I, IV, VI–XII; X = O, S

Als allgemeiner Hinweis ist einführend zu erwähnen, dass die Bewertung der bei den durchgeführten Haarfärbexperimenten erzielten Farbnuancen anhand der L^* , a^* , b^* -Werte erfolgt (Messgerät: Chroma Meter CR-200^{a)}). Der $L^*a^*b^*$ -Farbraum (1976 von CIE^{b)} eingeführt) ist ein dem subjektiven Farbempfinden angepasstes Farbsystem, wobei die L^* , a^* , b^* -Werte die kartesischen Koordinaten darstellen.^[104] Die L^* -Achse gibt die Helligkeit einer Farbe an (die L^* -Werte liegen zwischen 0 für Ideal-Schwarz und 100 für Ideal-Weiß), die a^* -Achse den Rot-Grün-Anteil und die b^* -Achse den Gelb-Blau-Anteil.

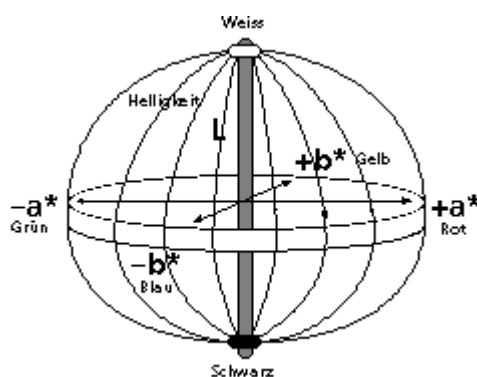


Abb. 84: Das $L^*a^*b^*$ -Farbsystem.

Delta E^* (ΔE^*) gibt die Entfernung zwischen zwei Farben im $L^*a^*b^*$ -Farbraum an und wird nach Gleichung (1) berechnet:

$$\Delta E^* = \sqrt{(L_1 - L_2)^2 + (a_1 - a_2)^2 + (b_1 - b_2)^2} \quad (1)$$

Das verwendete Ausgangshaar (naturweiß) besitzt folgende Werte: $L_0 = 84$, $a_0 = 0.1$, $b_0 = 13$.

4.1 Das Konzept der trichochromartigen Pigmente

Im Rahmen dieses Konzeptes wurden neun Vertreter aus der Klasse der 2-[(2,2-Diethoxyethyl)thio]-aniline (*S*-Acetale) der allg. Struktur **I** (**93–101**) bzw. acht Sauerstoff-Analoga, 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline (*O*-Acetale), der allg. Struktur **IV** (**125–132**), auf ihre Farbeigenschaften untersucht.

^{a)} Reflected-light colorimeter; Lichtquelle: Pulsierte Xenonbogenlampe; ^{b)} Commission Internationale de l'Eclairage – Internationale Beleuchtungskommission.

Wie in Kapitel 2 diskutiert, wurde im Fall dieser Verbindungen auf die Tauglichkeit, als Chromophorvorstufen im saueren Milieu lediglich mittels Luftsauerstoff unter Verzicht auf andere Oxidationsmittel hauptsächlich naturähnliche Pigmente (Blond- und Rottöne) zu liefern, geprüft.

4.1.1 Schwefelhaltige Pigmente

4.1.1.1 Diskussion der Färbeergebnisse

Die Anfärbungen mit *S*-Acetalen **93–101** als Farbvorstufen wurden gemäß der allg. Haarfärbemethode 6.16.1 (s. S. 319; in Schraubkappenröhrchen, max. 40 min/50 °C) durchgeführt. Hierbei wird die anzufärbende naturweiße Haarsträhne (Ziegenhaare, Fa. Beaulax Co., Ltd.) in einen wässrigen basischen (pH ca. 10) Ansatz des *S*-Acetals eingetaucht. Es wurden dazu entweder Wasser/Ethanol-Gemische (LG 1) oder ein Benzylalkohol/Ethanol/Wasser-Gemisch (LG 3) verwendet (weitere Details sind dem Abschnitt 6.16 zu entnehmen). Die Chromophorbildung wird durch Einstellung eines pH-Wertes von 2–3 und unter Zufuhr von Luftsauerstoff ausgelöst. Wie weiter diskutiert wird, hängen die Farbeergebnisse stark von der Zusammensetzung des verwendeten wässrigen Gemisches (LG 1 oder LG 3) ab.

Zu einem besseren Verständnis der erzielten Färbeergebnisse wird an dieser Stelle das Konzept erneut in Abb. 85 veranschaulicht. Die Abbildung liefert nur eine vereinfachte Darstellung, da sich aus den 1,4-Benzothiazin-Derivaten **II**, wie in Abschnitt 4.1.1.2 eingehend diskutiert wird, nicht nur die trichochromartigen Chromophore des Typs **III** (**IIIa**) als Produkte bilden. Die trichochromartigen Chromophore (in protonierter oder/und freier Form) sind jedoch in erster Linie verantwortlich für den erzielten Farbton.

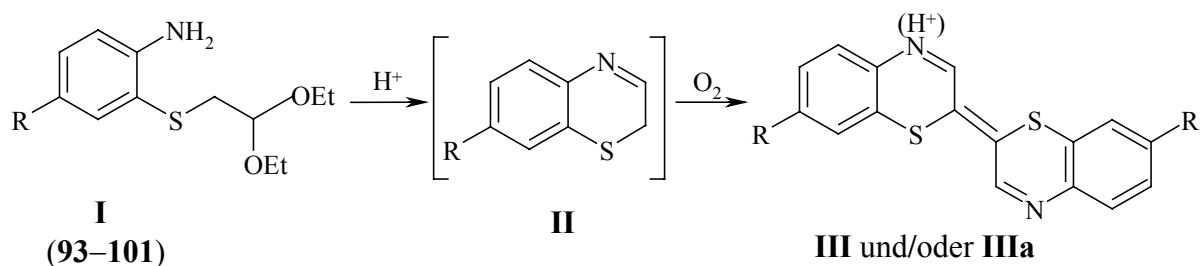


Abb. 85: Vereinfachte Darstellung des Konzepts der trichochromartigen Pigmente bei den *S*-Acetalen der allg. Struktur **I** (**93–101**) als Farbvorstufen (**IIIa** ist die jeweilige protonierte Form).

Die Vertreter **93** ($\Delta E^* = 49$) und **100** ($\Delta E^* = 48$) rufen die stärksten Färbungen bei einer sehr guten Waschbarkeit hervor (s. Tabelle 43) und stellen daher hervorragende Chromophorvorstufen für den Gelb- bzw. Rotbereich dar. Auch **99** besitzt ein nennenswertes Färbepotential; die hier erzielte Färbung ist allerdings schwächer als bei **100** (rotorange, $\Delta E^* = 38$). Die Anfärbung mit **98** ergibt ebenfalls eine attraktive rotbraune Farbnuance jedoch von lediglich niedriger Farbbrillanz ($\Delta E^* = 35$). Das Ergebnis von **94** (in LG 2, $\Delta E^* = 24$) erweckt ebenfalls Interesse; die direkte Diffusion von **94** ins Haar bleibt jedoch (auch in LG3) problematisch und die Bildung der Pigmente findet im Vergleich zu den o. a. Vertretern langsamer statt (s. weiter). Insbesondere **95** (I, R = COOEt), **96** (I, R = CN) und **101** (R = NH₂) haben eine mangelhafte Eignung als Farbvorstufe im Rahmen dieses Konzeptes bewiesen. Zudem ruft im Fall von **101** die Anwesenheit zweier primären Amino-Gruppen eine erhöhte Anfälligkeit für autoxidative Prozesse und somit anwendungsgemäß eine zu geringe Lagerbeständigkeit hervor.

Ausgewählte Färbeergebnisse sind in Tabelle 43 zusammengefasst.

Tabelle 43: Ausgewählte Ergebnisse der Anfärbungen mit *S*-Acetalen (gemäß der allg. Haarfärbemethode 6.16.1).

<i>S</i> -Acetal	R	Farbnuance	Farbbrillanz	L*	a*	b*	$\Delta E^{*[d]}$
93 ^[a]	NO ₂	honiggelb	hoch	81	-6	62	49
100 ^[b]	Me	granat	hoch	41	22	11	48
99 ^[b]	OMe	rotorange	mittel	52	21	15	38
98 ^[b]	SMe	rotbraun	gering	53	6	28	35
94 ^[b]	CF ₃	gelbbraun ^[c]	gering	73	6	33	24
94 ^[a]	CF ₃	blassviolett (thistle)	keine	63	9	8	23
96 ^[a]	CN	blassgelb	keine	84	-1	22	8
97 ^[a]	F	blassviolett (thistle)	keine	69	9	13	18

[a]: in LG 1; [b]: in LG 3; [c]: die Anfärbung ist nicht gleichmäßig; [d]: bezogen auf das Ausgangshaar.

Mit Ausnahme von **93** bilden sich unter Verwendung von Wasser/Ethanol-Gemischen (LG 1) nach dem Ansäuern wie erwartet große Mengen an tiefgefärbten meist violetten Pigmenten, welche aber unerfreulicherweise bei Shampooonierung zu einer fast kompletten Ausfärbung der Haarsträhne neigen. Daher wurden in diesen Fällen meist Pastelltöne fehlender Tieffarbigkeit erhalten oder die Haarsträhne wurde kaum gefärbt (wie z. B. im Fall von **96**, $\Delta E^* = 8$). Eine Ausfärbung der Haarsträhne tritt ebenfalls bei **98** und **99** unter Verwendung

von LG 3 jedoch in deutlich geringerem Ausmaß auf. Lediglich im Fall von **94** (in LG 1) und **100** (in LG 3) werden die Pigmente vollständig im Haarinnern fixiert und die Farbe wird nicht ausgewaschen.

Als erste Ursache für die Farbauswaschung kommt vermutlich in Betracht, dass die *S*-Acetale hydrophoben Charakter besitzen und mit wässrigen Medien (insbes. mit LG 1) Emulsionen bilden. Bei starkem Schütteln entstehen meist polydisperse Emulsionen von niedriger Stabilität. Bei diesem schlechten Diffusionsvermögen in Wasser wird verständlich, warum sich das Eindringen der *S*-Acetale ins Haar schwierig gestaltet; die schwache und ungleichmäßige erzielte Anfärbung der Haarsträhne ist daher ebenfalls nachvollziehbar. Aufgrund der mangelhaften Diffusion ins Haar haften möglicherweise die *S*-Acetale hauptsächlich an der Außenseite der Cuticula, wo sich auch die trichochromartigen Pigmente (überwiegend in protonierter Form **IIIa**, s. u.) nach dem Ansäuern bilden. Bedingt durch ihre schwache Affinität zum Haarkeratin werden die Pigmente bei Shampooierung jedoch fast vollständig ausgewaschen. Das Penetrationsvermögen der *S*-Acetale lässt sich durch Verwendung von LG 3, infolge der besseren Mischbarkeit der Systeme, erheblich steigern. Die Färbeergebnisse deuten darauf hin, dass sich in diesem Fall die 1,4-Benzothiazin-Derivate **II** und folglich auch die daraus resultierenden Pigmente in der Cuticula bilden. Im Fall von **100**, welches mit einem exzellenten Penetrationsvermögen ausgestattet ist, werden sich die Pigmente sehr wahrscheinlich auch an den äußeren Rand des Cortex einlagern. **100** stellt hinsichtlich des Diffusionsverhaltens einen speziellen Fall dar: Bedingt durch seinen lipophilen Methyl-Rest ist der Vertreter im Vergleich zu den anderen *S*-Acetalen weitaus amphiphil aufgebaut und sein Moleküldurchmesser vergleichsweise klein. Dies begründet sein exzellentes Penetrationsvermögen. Als zweiter besonderer Fall in gleicher Hinsicht gilt der Nitro-Vertreter **93**. Sein Festzustand (Schmp. = 38–39 °C) schließt das Problem der Emulsionsbildung aus. Zudem besitzt **93** bedingt durch seine Nitro-Gruppe ein sehr gutes Aufziehvermögen (s. semipermanente Färbemittel, Abschnitt 1.3.2).

Weiterhin ist anzumerken, dass sich die Pigmente, bei einer guten Diffusion der *S*-Acetale ins Haar, in der nicht-protonierten Form (Struktur **III**) im Haar bilden. Fazit ist, dass im Haarinnern, bedingt durch den inneren schwach aciden pH-Wert des Haares, keine Protonierung von **III** stattfindet. Bei einer schlechten Diffusion entsteht dagegen überwiegend die protonierte Form (Struktur **IIIa**). Hier sind die Pigmente vermutlich infolge ihrer Lokalisierung an der Außenseite der Cuticula stärker mit der sauren Lösung in Kontakt, wobei ihre Protonierung fast inhärent wird. Die protonierte Form **IIIa** besitzt theoretisch eine viel schwächere Affinität zum Haarkeratin als die korrespondierende freie Form **III** unter

sauren Bedingungen (bei einer Übersättigung des Haares mit positiven Ladungen). Überdies ist die Löslichkeit von **IIIa** in Wasser deutlich höher als die von **III**. Ein Auswaschen der Pigmente in protonierter Form, wenn sie nicht im Haar "eingeschlossen" sind, kann daher kaum verhindert werden. Eine abschließende neutralisierende Haarwäsche, um die nicht-protonierten Chromophore zu erhalten und dadurch ihre Waschechtheit zu erhöhen, führt nicht zu einer verminderten Auswaschbarkeit. Dies lässt sich jedoch aufgrund der äußeren Lokalisierung komplett nachvollziehen. Einmal an der Außenseite der Cuticula aus **IIIa** nach dem Neutralisierungsschritt gebildet, können die Pigmente **III** aufgrund ihrer Molekülgröße nicht mehr ins Haar eindringen und werden genauso leicht wie **IIIa** ausgewaschen.

Ob es sich um die protonierte oder freie Form der Pigmente handelt, lässt sich auf Basis ihrer Farbe feststellen; die protonierten Formen **IIIa** sind abhängig vom jeweiligen Substituenten meist hell- oder dunkelviolett. Wie bereits in Kapitel 2 erwähnt, weisen die Trichochrome E (7) und F (8) infolge ihres konjugierten Systems pH-abhängige Farben auf. Nach THOMSON^[14] und PROTA^[13c] ändert sich die Absorption beider Verbindungen von $\lambda_{\max} = 482 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon_{\max} = 4.33$) in alkalischer Lösung auf $\lambda_{\max} = 587 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon_{\max} = 4.42$) bei Zusatz von Säure. Auf Basis dieser Bathochromie bezeichnet THOMSON die Fraktion beider Trichochrome (bei der Extraktion der Federn von New-Hampshire-Hühnern erhalten) als die Fraktion "der violetten Pigmente". Detaillierter wurde das Verhalten in sauren Medien des Basischromophors **46a** der o. a. Trichochrome untersucht, welcher zugänglicher ist. Laut PROTA *et al.*^[31] führt die Protonierung von **46a** zu einem mesomeren Ammonium-Thionium-Kation **46b**, welches für die starke Bathochromie verantwortlich ist (s. Abb. 86).

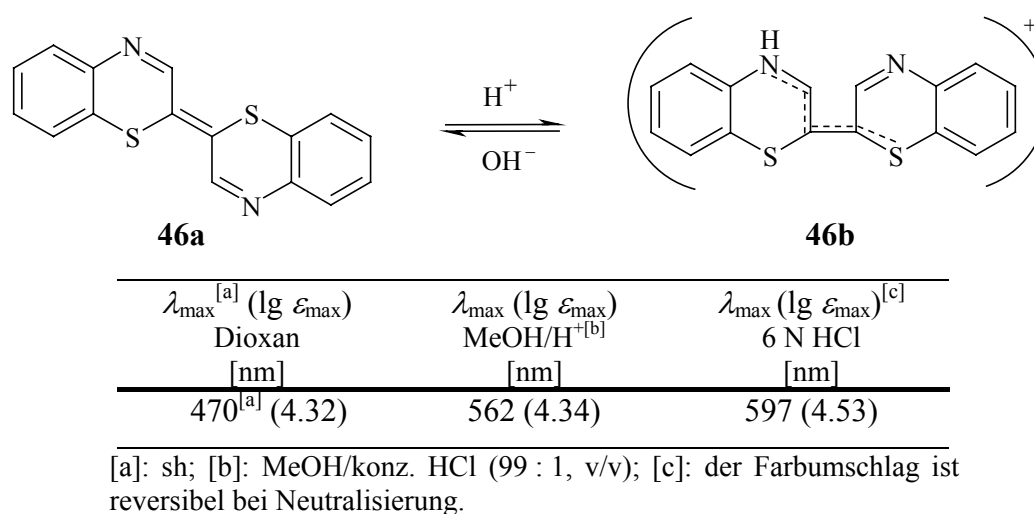


Abb. 86: Der Basischromophor **46a** als pH-Indikator.

Ein derartiges pH-Verhalten, in Abb. 86 veranschaulicht, ist ebenfalls im Fall der Trichochrom-Derivate **III** anzunehmen. Die einzige beobachtete Ausnahme stellt das

nitrosubstituierte Derivat **III** ($R = \text{NO}_2$) dar. Hierbei entsteht beim Ansäuern *kein Ammonium-Thionium-Kation des Typs 46b*. Die Basizität des Stickstoffatoms im Thiazinring ist durch die Nitro-Gruppe zu stark herabgesetzt, um eine Protonierung mit üblichen Säuren zuzulassen. Die gebildeten Pigmente zeigen daher Farbnuancen im Gelbbereich. Dasselbe Verhalten charakterisiert ebenfalls die Trichochrome B (**5**) und C (**6**) (s. Abschnitt 1.2). Sie werden im Vergleich zu den Trichochromen E (**7**) und F (**8**), aufgrund der Anwesenheit der stark elektronenziehenden Carboxy-Gruppe am C-3-Kohlenstoffatom, nicht am Stickstoffatom unter normalen Bedingungen protoniert.^[13c] Ein weiteres Beispiel stellt $\Delta^{2,2'}$ -Bis[3-(*p*-nitrophenyl)-2*H*-1,4-benzothiazin] aus der Klasse der trichochromartigen Systeme **59** (s. Abschnitt 2.2.1, S. 24) dar, welches, bedingt durch die stark elektronenziehende Nitro-Gruppe, ebenfalls keine Bathochromie in saurer Lösung aufweist.

Um auf die z. T. problematische Haargängigkeit der *S*-Acetale zurückzukommen, stellte sich natürlich die Frage, ob dies möglicherweise auf den Moleküldurchmesser (Molekülgestalt) der Verbindungen zurückzuführen ist. Bedingt durch die Porengröße des Haares gilt der Moleküldurchmesser als ein wichtiger Parameter für das Penetrations-verhalten ins Haar einer Farbvorstufe.^[105] Untersuchungen auf dem Gebiet haben einen durchschnittlichen Haarporendurchmesser von 1480 pm ermittelt, welcher im gequollen Zustand des Haares bis auf 4000 pm ansteigen kann.^[106] Laut SAKAI *et al.*^[107] dringen allerdings die Verbindungen sowohl ins normale als auch ins behandelte Haar^{a)} deutlich leichter ein, wenn sie einen Moleküldurchmesser (als die längste Diagonale bestimmt) kleiner als 1000 pm besitzen. Messungen anhand der Röntgenstruktur^{b)} des *O*-Acetals **125** (s. Abb. 30, S. 57) haben einen max. Atomabstand von 1035 pm ermittelt (s. u.).

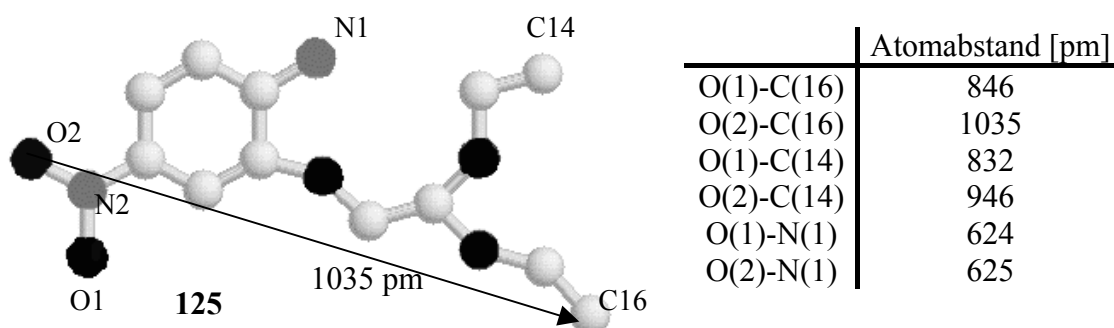


Abb. 87: Ausgewählte intramolekulare Atomabstände von **125** im Kristall.

^{a)} Das Haar wurde mit wässriger Ammoniumthioglykolat-Lösung bei einem pH-Wert von 8.5 und nachfolgend mit wässriger Natriumbromat-Lösung (jeweils 30 °C/10 min) behandelt; weitere Einzelheiten sind der Lit.^[107] zu entnehmen; ^{b)} Für eine erste Abschätzung der Haargängigkeit sind die mittels der Röntgenstruktur bestimmten Werte ausreichend.

Die *S*-Acetale sollen in erster Näherung eine ähnliche Molekülgeometrie aufweisen. Bedingt durch die größere $C(sp^3)$ -S- bzw. $C(sp^2)$ -S-Bindungslänge im Vergleich zu den entsprechenden C-O-Bindungslängen (Bindungslängedifferenz von 38 bzw. 39 pm)^[88] und die allg. geringere Tendenz des Schwefelatoms (intramolekulare) H-Brücken einzugehen (s. Fußnote, S 56) ist jedoch bei den *S*-Acetalen zu erwarten, dass die für die Haargängigkeit entscheidenden Atomabstände etwas größer sind. Allerdings sollen die Moleküldurchmesser sowohl in der Reihe der *O*- als auch der *S*-Acetale nicht allzu sehr den günstigen Wert von 1000 pm überschreiten. Die gefundenen Werte (s. Abb. 87) liegen ausreichend darunter, um den avisierten Farbvorstufen die Diffusion ins Haarinnere zu ermöglichen. Darüber hinaus ist unklar, ob das Molekül durch die Haarporen kugel- oder kettenförmig diffundiert (eine mögliche Bildung von Molekülaggregaten wird hier außer Acht gelassen). Ist die letztgenannte Form bevorzugt, wird der räumliche Anspruch der Farbvorstufe erheblich verringert, da die Breite des Moleküls 625 pm nicht überschreitet. Sowohl **93** als auch sein Sauerstoff-Analogon **125** (s. Abschnitt 4.1.2) haben sehr gute Färbeergebnisse geliefert, ebenfalls der Methyl-Vertreter **100**. Bei **94** ($R = CF_3$) und **97** ($R = F$) wurde lediglich einen mittleren Diffusionsgrad, auch in LG 3, beobachtet. **99** ($R = OMe$) weist bezogen auf **94** und **97** hingegen eine viel bessere Haargängigkeit auf. Aus diesen Befunden lässt sich nicht schließen, dass die Hauptursache für die mangelhafte Farbigkeit der Haarsträhnen in einer zu großen Molekülgestalt liegt. Wie bereits angemerkt, ist sie eher in der Hydrophobie der Verbindungen bzw. in der Emulsionsbildung zu sehen (s. o.).

Wie schon in Abschnitt 2.1.1 formuliert, wurde angenommen, dass die elektronische Natur der Substituenten *R* sowohl die Lichtabsorption der resultierenden Pigmente als auch die Neigung der im Haarinnern intermediär gebildeten 1,4-Benzothiazin-Derivate **II** zu trichochromartigen Chromophoren zu reagieren (s. Abb. 85), stark beeinflusst. In der Tat lässt sich anhand der Färbeergebnisse behaupten, dass elektronenziehende Substituenten die Chromophorbildung verlangsamen. Die durch den Substituenten herabgesetzte Elektronendichte an C-2 in den 1,4-Benzothiazin-Derivaten **II** verursacht ein geringeres Oxidationsbestreben an dieser Position und somit ein höheres Oxidationspotential. Die unter Beteiligung von Luftsauerstoff ablaufenden chemischen Prozesse zeichnen sich konsequentermaßen durch eine deutlich verringerte Geschwindigkeit aus und die Färbung des Ausgangshaars fällt nach dem Färbetest schwach aus. Da die "Luftoxidation" der 1,4-Benzothiazin-Derivate langsam erfolgt, wirkt sie noch in Tagen nach und es kommt normalerweise zu einer gewissen Farbintensivierung mit der Zeit. Unter Anwendungsgesichtspunkten kann man jedoch in diesen Fällen nicht über eine optimale

Chromophorbildung sprechen; die Anwendungen sind in der Regel auf max. 40 min unter physiologisch verträglichen Bedingungen (40–50 °C) beschränkt.

Ein solcher Farbfortschritt trifft insbes. auf **94–97** zu. Mit einer langsamen stufenweisen Farbentwicklung sieht sich ebenfalls das Produkt "Poly RE-NATURE®-Creme", von Fa. Henkel-Schwarzkopf® als Haarfärbemittel zur Erzeugung eumelaninartiger Pigmente patentiert (s. S. 12) konfrontiert. Die "Luftoxidation" der Eumelanin-Vorstufe **32** wirkt noch zwei bis drei Tage nach.^[18]

Die elektronenreichen 1,4-Benzothiazin-Derivate (**II**, SMe, OMe, Me) wandeln sich dagegen für eine Haarfärbearwendung ausreichend schnell in Pigmente um. Auch bei einem geringen Diffusionsgrad ins Haar fällt die Färbung im Fall dieser Vertreter aufgrund der schnellen Chromophorbildung und der guten Farbstoffausbeute nicht allzu schwach aus.

Die im Rahmen des Konzepts der trichochromartigen Pigmente entwickelte innovative Technologie wendet sich, bedingt durch den Verzicht auf chemische Oxidationsmittel, wie das Produkt "Poly RE-NATURE®-Creme" insbes. an Grauhaarige. Gut sind die auf *S*-Acetalen basierten Haarfärbemittel anhand der erzielten rohen Färbeergebnisse möglicherweise für rotes (Inhaltsstoff: **100**), rotblondes (Inhaltsstoff: **99**) und rotbraunes (Inhaltsstoff: **98**) Ausgangshaar geeignet. Verwendung der o. a. *S*-Acetale im Gemisch könnte die Erzielung verschiedener Farbnuancen ermöglichen. Die auf *S*-Acetalen basierten Haarfärbemittel ergänzen die Palette der bisher entwickelten Haarfärbesystemen auf Basis von Phäomelanin-Vorstufen (s. Abschnitt 1.3.4.2, S. 17).

Der Verzicht auf die gebräuchlichen Oxidationsmittel^{a)} und die verbundene Verringerung der Haarstrukturstrapazierung, Erzielung von Naturtönen, Bildung von Pigmenten mit naturähnlichem Gerüst und somit von definierten Strukturen und nicht zuletzt Vermeidung von komplizierten Feststoffgemischen sind als Vorteile dieses Konzeptes aufzuführen. Weitere bemerkenswerte Vorteile gegenüber den schon zum Einsatz gebrachten Haarfärbesystemen zur Erzielung naturidentischer Pigmente (basierend auf Eumelanin-Vorstufen) sind die bessere Lagerfähigkeit der *S*-Acetale gegenüber den Eumelanin-Vorstufen (s. S. 13) und die rasche Bildung der Pigmente (die kurze Anwendungszeit, s. o.). Als nachteilig kann die Änderung des pH-Wertes von basisch zu sauer innerhalb einer Anwendung betrachtet werden. Dies könnte das Haar zu stark beanspruchen, was sich jedoch in der Praxis bislang nicht bestätigt hat.

^{a)} Bei Verwendung von H₂O₂ wurden unterschiedlichere Farbnuancen als mit Luftsauerstoff, meist im Gelbbereich und fehlender Intensität, erhalten. Möglicherweise werden die Chromophore zerstört. Denkbar ist hierbei eine oxidative Spaltung unter den basischen Bedingungen der trichochromartigen Chromophorgerüste des Typs **235** und **236** (s. Abb. 88).

Sowohl die *S*-Acetale als auch ihre Sauerstoff-Analoga (s. Abschnitt 4.2.1) wurden als Chromophorvorstufen im Rahmen des Konzeptes der trichochromartigen Pigmente in Zusammenarbeit mit der Fa. Kao im November 2003 patentiert (EP 1362578). Das Patent belegt die Anwendbarkeit der *S*- und *O*-Acetale als Inhaltsstoffe neuartiger (semi)permanenter Haarfärbesysteme zur Erzielung naturähnlicher Pigmente.

4.1.1.2 Strukturbezogene Betrachtungen der Chromophore

Wie in Abschnitt 2.1.1 formuliert, gelang PROTA *et al.*^[31] die Synthese des Basischromophors der Trichochrome **7** und **8** (**III**, R = H) aus dem unsubstituierten *S*-Acetal **47** (**I**, R = H) mit konz. HCl unter Einwirkung von Luftsauerstoff (s. Abb. 10, S. 19). Das Konzept der trichochromartigen Pigmente beruht darauf, dass sich die substituierten *S*-Acetale (**I**, R ≠ H) unter gleichen Bedingungen ebenfalls in Trichochrom-Derivate ($\Delta^{2,2'}$ -Bis(2*H*-1,4-benzothiazin)-Derivate) umwandeln lassen. Um dies zu bestätigen, wurden parallel zu den Haarfärbetests Laborversuche durchgeführt. Die hierbei erzielten Ergebnisse beweisen die Bildung von Trichochrom-Derivaten und rechtfertigen somit den Namen des Konzeptes.

Demnach lässt sich **97** mit konz. HCl in methanolischer Lösung unter Zufuhr von Luftsauerstoff in ein violettgefärbtes Feststoffgemisch überführen, welches nach Neutralisierung rotbraun wird (s. Versuch 6.15.1, S. 315). In dem rotbraunen Feststoffgemisch wurden durch GC/MS-Analyse (eine säulenchromatographische Trennung war aufgrund der ähnlichen Polaritäten der Komponenten nicht möglich) vier Verbindungen der Molekülmassen 153, 304 (Hauptfraktion), 330 und 356 als Hauptprodukte detektiert. Auf Basis ihrer Massenspektren (Fragmentierungsmuster) lassen sich diesen Verbindungen die in Abb. 88 gezeichneten Strukturen zuordnen.

Die Bildung von **80**, **236** und **237** ist anhand der Fragmentierungsmuster und der Intensitätsverhältnisse der Isotopenpeaks eindeutig (s. Versuch 6.15.1). Außerdem waren das Benzothiazol **80** und das 1,4-Benzothiazin-Merocyanin **237** als Begleitprodukte des Trichochrom-Derivats **236** auf Basis der Untersuchungen PROTAS^[31, 31] auch zu erwarten (s. S. 19).

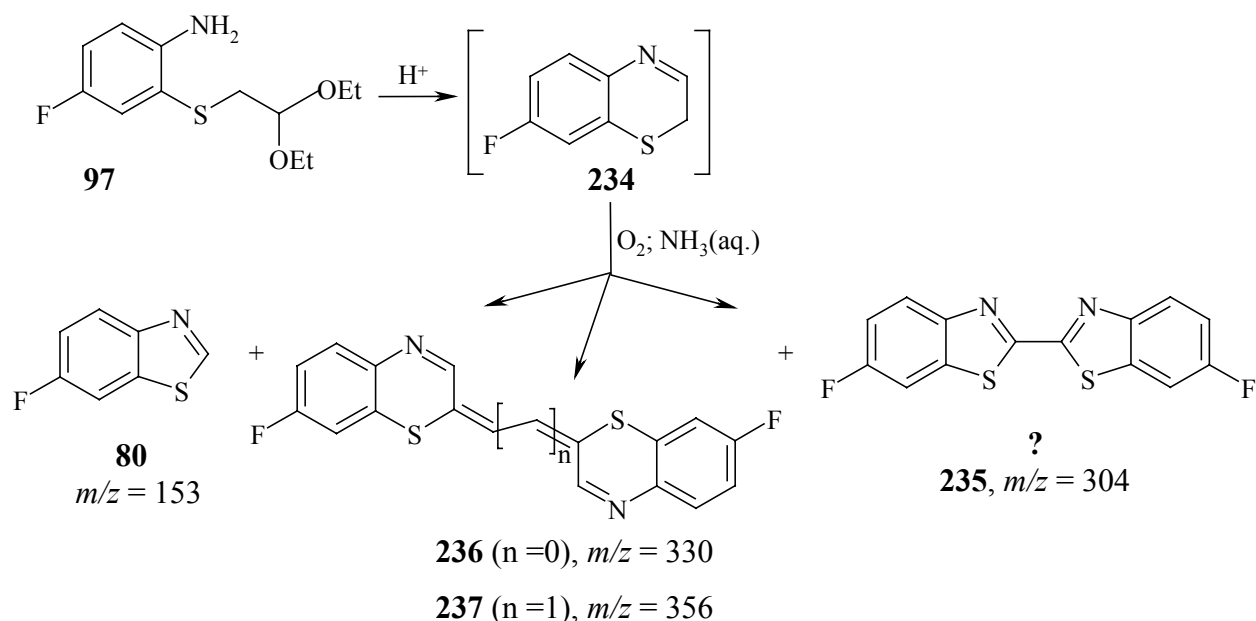


Abb.88: Untersuchung der Reaktivität des S-Acetals **97** unter den Bedingungen des Konzepts der trichochromartigen Pigmente.

Etwas fraglich erscheint die Bildung des Bibenzothiazols **235**; es ist jedoch das einzige denkbare Produkt mit $m/z = 304$. Das Massenspektrum auf Basis des Fragmentierungsmusters stützt die Bisazol-Struktur, da es Ähnlichkeiten zum Massespektrum des literaturbekannten^[108] unsubstituierten Bibenzothiazols zeigt. Fehlende Hinweise in der Literatur über eine Bildung des Bibenzothiazol-Systems unter den verwendeten Reaktionsbedingungen lassen allerdings Zweifel an der zugewiesenen Struktur aufkommen. Lediglich SHAILAJA RO *et al.*^[109] beschreibt eine Synthesemethode für Bibenzothiazol (und andere Bisazole), welche auf der oxidativen C-C-Kupplung von zwei Benzothiazolmolekülen mittels Dichlorcarben beruht. Die Autoren postulieren für die Reaktion einen ionischen Mechanismus. Möglich wäre daher, dass die Bildung von **235** ebenfalls pH-abhängig ist, wobei die hierbei ablaufenden chemischen Prozesse, wie im Fall von **80**, durch niedrigere pH-Werte stark favorisiert sind. Die Bildung von **80** aus **234** verläuft vermutlich über das Hydroperoxid von **234** mit abschließender Extrusion von Ameisensäure; die Ringverengung wird mittels Protonierung des Stickstoffatoms in Hydroperoxid initiiert (s. Abb. 89).^[39]

Wie in Abschnitt 4.1.1.1 diskutiert, nehmen die chemischen Vorgänge im Haar bedingt durch den unterschiedlichen inneren pH-Wert des Haares einen anderen Verlauf als in saurer Lösung an. Sind die Ausbeute an **80** bzw. **235** pH-abhängig, stellt sich nun die Frage, inwieweit sie im Haarinnern entstehen. In allen Fällen sollten sich **80** und **235** bedingt durch den basischeren pH-Wert des Haares in erheblich geringerem Ausmaß im Haar als in der durchgeführten Reaktion bilden. Zu eindeutigen Aussagen sind allerdings eingehendere Untersuchungen erforderlich. Es sei darauf hingewiesen, dass **80** infolge seines niedrigen

Moleküldurchmessers während der Shampooierung zum größten Teil ausgewaschen wird. Seine Bildung hat daher keinerlei Einfluss auf den erzielten Farbton, allerdings bewirkt sie eine eindeutige Verringerung der Farbstoffausbeute.

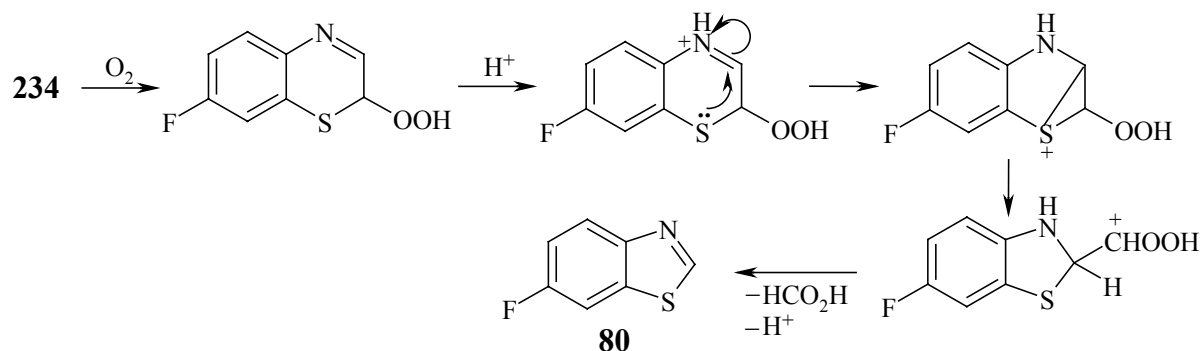


Abb. 89: Mechanismus der Ringverengung von **234** zu **80**.

Die Bildung der Trichochrom-Derivate **III** aus S-Acetalen des Typs **I** wurde mechanistisch kurz in Abschnitt 2.1.1 (S. 19) diskutiert. Laut PROTA *et al.*^[31] entstehen als Zwischenstufen die sehr reaktiven 1,4-Benzothiazine **II** (s. Abb. 85). Die entscheidende Sequenz der Dimerisierung (C-C-Kupplung) von **II** zu **III** wurde allerdings in der Literatur kaum besprochen. Anzunehmen ist lediglich, dass sie, bedingt durch die Beteiligung des Luftsauerstoffs als Oxidationsmittel, vermutlich radikalisch verläuft. Noch weniger ist über die Bildung der merocyaninartigen Farbstoffe der Struktur **237** bzw. **50** (der unsubstituierte Vertreter, s. Abb. 10, S. 19) oder **53** (das unsubstituierte Sauerstoff-Analogon, s. Abb. 14, S. 22) unter diesen Bedingungen bekannt. Hoch wahrscheinlich ist lediglich, dass die chemischen Vorgänge hierbei komplett ionisch verlaufen.^[30] Ein möglicher Mechanismus für die Bildung von **237**, z. T. basierend auf die Vorschläge von PROTA, CHIOCCARA und THOMSON^[30] hinsichtlich der Bildung von **53**, ist in Abb. 90 dargestellt. Der Mechanismus bezieht in einem ersten Schritt die Kondensation des intermediär entstandenen Aminoaldehyds **238** mit seinem Cyclisierungsprodukt, dem 1,4-Benzothiazin **234**, in Form des Enamin-Tautomers (4*H*-Tautomers), ein. Der entstandene Allylarylthioether **239** kann sauer unter Bildung des sehr stabilen Allyl-Carbeniumions **240** zerfallen. Seine weitere Reaktion mit einem zweiten Molekül **234** (als Enamin-Tautomer), und anschließende Oxidation mit Luftsauerstoff des Additionsprodukts **241** führt zu **237**.

Wie aus den Abb. 88 und 90 ersichtlich ist, sind **236** und **237** Konkurrenzfarbprodukte. Beide tragen jedoch zu dem finalen Farbeindruck bei. Im Fall von **97** bilden sie sich laut GC/MS-Analyse in einem Verhältnis **236** : **237** von ca. 2.6 : 1.

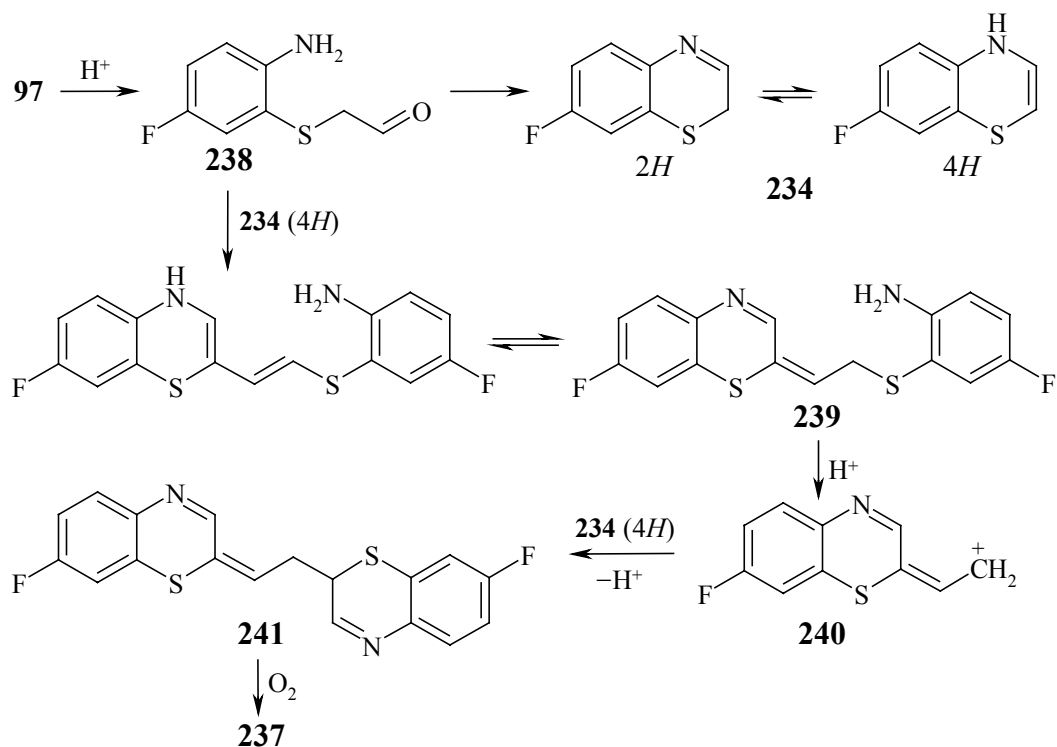


Abb. 90: Mechanismus der Bildung von **237**.

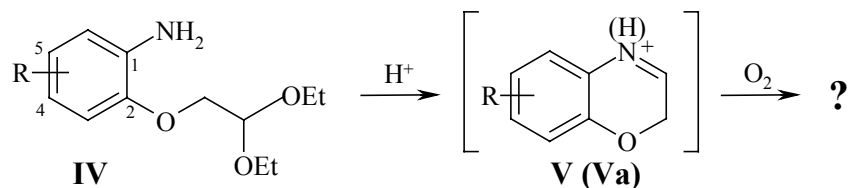
4.1.2 Sauerstoff-Analoge Pigmente

Die *O*-Acetale haben im Rahmen des gleichen Konzepts (gemäß der allg. Haarfärbemethode 6.16.1) hauptsächlich Farbtöne im Gelbbereich geliefert (s. Tabelle 44). Die stärkste Färbung wurde im Fall des Nitro-Vertreters **125** beobachtet (kanariengelb, $\Delta E^* = 36$). Im Vergleich zu seinem Schwefel-Analogen **93** (honiggelb, $\Delta E^* = 49$) absorbieren die aus **125** gebildeten Pigmente erwartungsgemäß bei kürzeren Wellenlängen. Die Farbbrillanz beider erzielter Farbtöne ist allerdings jeweils hoch. Die allgemein (auch in dieser Arbeit) bewährte bathochrome Einwirkung des Schwefelatoms gegenüber dem Sauerstoffatom auf verschiedenste Chromophorsysteme, bedingt durch seinen stärkeren Donorcharakter, bestätigt sich demnach ebenfalls für diesen Fall. Weitere gute Färbeergebnisse haben **131**, **130** und **126** geliefert. Besonders im Fall von **130** wurde ein warmer attraktiver Farbton erhalten (hellgoldbraun, $\Delta E^* = 18$).

Der teilweise Hydrophobie der *O*-Acetale setzt, wie schon im Fall der *S*-Acetale beobachtet, bedingt durch die Emulsionsbildung das Färbepotential der Verbindungen erheblich herab. Der Aspekt der Emulsionsbildung bzw. die damit einhergehende Minderung der Haargängigkeit wurde ausführlich in Abschnitt 4.1.1.1, S. 168 diskutiert. Ausnahmen davon sind infolge ihres Festzustandes lediglich die 4-, 5-Nitro-Vertreter **125**, **126** und der

Hydroxymethyl-Vertreter **130**. Im Fall von **125** und **126**, welche wegen ihrer Nitro-Gruppe ein erhöhtes Aufziehvermögen besitzen, ist eine Anfärbung des Ausgangshaares auch bei Verwendung von Wasser/Ethanol-Gemischen (LG 1) möglich. Im Fall von **130** und der anderen *O*-Acetale stellt hauptsächlich LG 3 das bessere Medium für die Haarfärbetests dar.

Tabelle 44: Ausgewählte Ergebnisse der Anfärbungen mit *O*-Acetalen der allg. Struktur **IV** (gemäß der allg. Haarfärbemethode 6.16.1)



<i>O</i> -Acetal	R	Farbnuance	Farbbrillanz	L*	a*	b*	$\Delta E^{* [c]}$
125 ^[a]	4-NO ₂	kanariengelb	hoch	83	-8	48	36
131 ^[b]	4-COOEt	hellmaisgelb	mittel	84	-1	26	13
130 ^[b]	4-CH ₂ OH	hellgoldbraun	mittel	70	7	30	18
126 ^[a]	5-NO ₂	weizengelb	mittel	84	-3	32	19
132 ^[b]	5-COOEt	hellweizengelb	gering	84	-1	21	8
132 ^[a]	5-COOEt	hellorange	keine	75	7	31	21
127 ^[a]	4-F	hellorange	keine	76	6	30	21
129 ^[a]	4-Me	hellgelbbraun	keine	70	9	26	21

[a]: in LG 1; [b]: in LG 3; [c]: bezogen auf das Ausgangshaar.

Wie auch im Fall der *S*-Acetale verdeutlicht, liegen die aus den *O*-Acetalen resultierten Chromophore im Haarinnern fast vollständig in der nicht-protonierten Form vor (s. S. 168 f). In dieser Form weisen die sauerstoffanalogen Pigmente Farbnuancen überwiegend im Gelb- und Orangebereich auf. In protonierter Form sind sie meist orange-rot gefärbt. Sie absorbieren demnach bei kürzeren Wellenlängen und weisen zudem in saurer Lösung eine deutlich schwächere Bathochromie als die entsprechenden Schwefelpigmente auf. Diese Unterschiede im Lichtabsorptionsverhalten der Pigmente sind erneut auf den stärkeren Donorcharakter des Schwefelatoms zurückzuführen (s. o.).

Die Färbeergebnisse sollten u. a. die elektronischen Substituenteneffekte widerspiegeln. Demnach sollten π -Akzeptoren wie der Nitro- oder der Ethoxycarbonyl-Rest, die im jeweiligen 1,4-Benzoxazin-Derivat **V** in *p*-Stellung zum heterocyclischen Sauerstoff liegen (dies entspricht einem 5-substituierten *O*-Acetal als Ausgangsverbindung), theoretisch eine hypsochrome Verschiebung bewirken, da sie die Elektronendichte am Sauerstoffatom

erheblich verringern. Das Sauerstoffatom ist als der Donator der resultierenden Chromophore zu betrachten. Die 5-substituierten *O*-Acetale sollten daher gegenüber ihren 4-Stellungsisomeren Farbtöne liefern, die mehr im Grüngelbbereich als im Gelbbereich liegen. Dies bestätigt sich allerdings nur bei **131** und **132** (in LG 3); bei **125** und **126** ist die Lage tatsächlich umgekehrt. Ferner rufen Substituenten wie Hydroxymethyl, Methyl oder Fluor gegenüber den o. a. Substituenten, wie erwartet, bathochrome Verschiebungen hervor.

Über mögliche Strukturen für die aus *O*-Acetalen im Rahmen dieses Konzepts erhaltenen Pigmente lassen sich kaum Aussagen treffen. Gemäß PROTAS Untersuchungen wandelt sich das unsubstituierte *O*-Acetal **52** im sauren wässrigen Milieu nicht zu sauerstoffanalogen trichochromartigen Chromophoren wie **54**, sondern in polymerartige Spezies um (s. Abschnitt 2.1.2).^[33] Möglich war es bisher lediglich, unter gewissen sauren Bedingungen, das merocyaninartige System **53** zu gewinnen (s. Abb. 14, S. 22).^[30, 33] Aus diesem Grund ist die Bildung von 1,4-Benzoxazin-Merocyaninen der Struktur **242** auch im Fall der *O*-Acetalen sicherlich denkbar; möglicherweise entstehen im Gemisch auch die o. a. polymerartigen Spezies. Dies lässt sich durch die geringe Farbstoffausbeute vermuten.

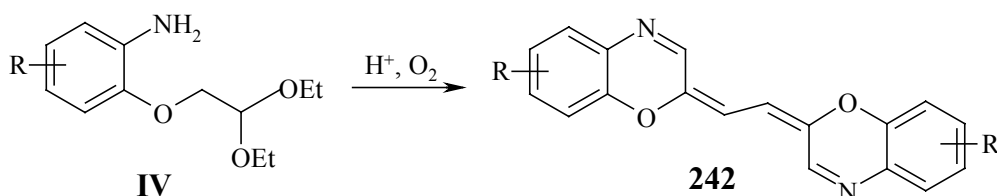


Abb. 91: 1,4-Benzoxazin-Merocyanine **242** als Färbeprodukte aus *O*-Acetalen der allg. Struktur **IV** im Rahmen des Konzepts der trichochromartigen Pigmente.

Es bleibt noch anzumerken, dass im Vergleich zu *S*-Acetalen die Umwandlung der *O*-Acetale in die jeweiligen Pigmente deutlich langsamer stattfindet. Eine mögliche Ursache ist in einer erhöhten Stabilität der letzteren gegen Säuren zu sehen. Die Basizität beider Sauerstoffatome der Acetal-Einheit in den *O*-Acetalen wird durch das elektronegativere etherische Sauerstoffatom deutlich verringert, wodurch der Protonierungsschritt und somit die Umwandlung der *O*-Acetale in die korrespondierenden Aldehyde erschwert wird.

Die auf *O*-Acetalen basierten Haarfärbesysteme bedingt durch die Verwendung von Luftsauerstoff als Oxidationsmittels wenden sich, wie in Abschnitt 4.1.1.1 präzisiert, überwiegend an Grauhaarige. Anhand der erzielten Färbeargebnisse sind sie hauptsächlich für blondes und hellbraunes Ausgangshaar geeignet.

4.2 Das Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer

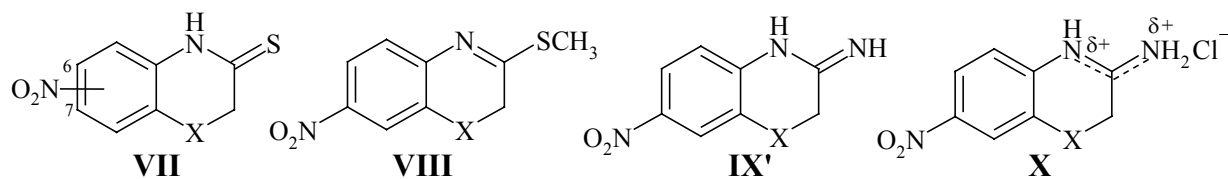
4.2.1 Verhalten der Vorläufer als Direktzieher

Nitro-Verbindungen zeichnen sich i. A. durch eine erhöhte Affinität zum Haarkeratin aus. Handelt sich es zudem um im sichtbaren Spektralbereich absorbierende Substanzen, verkörpern sie wichtige Inhaltsstoffe semipermanenter Haarfärbemittel (s. Abschnitt 1.3.2). Im Rahmen des Konzepts der phäomelaninartigen Vorläufer, Verhalten der Vorläufer als Direktzieher, wurden neunzehn nitrosubstituierte 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate der allg. Strukturen **VI–XII** als potentielle Direktzieher (fertige Chromophore) untersucht. Die mittels der allg. Haarfärbemethode 6.16.2 (s. S. 319) erzielten Färbergebnisse (eine Auswahl in Tabellen 45 und 46) zeigen für einige Vertreter aus den o. a. Derivaten hohe Eignung als neuartige Direktzieher im Gelbbereich. Ausgewählte Färbergebnisse werden in den weiteren Abschnitten näher diskutiert.

4.2.1.1 Nitrosubstituierte 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate der allg. Strukturen **VI–X**

Die im Rahmen dieses Konzepts untersuchten nitrosubstituierten Derivate **VII–X** ($X = O, S$) haben als Direktzieher (mit und ohne Oxidationsmittel) hauptsächlich Färbungen im Gelbbereich von mittlerer bis hoher Farbbrillanz hervorgerufen (s. Tabelle 45). Alle o. a. Derivate verkörpern relativ kleine Moleküle (s. auch Abb. 93 und die dazu gehörigen Betrachtungen) und zeichnen sich zudem i. A. durch eine ausreichende Löslichkeit in wässrig-alkoholischen Medien aus. Sie weisen demnach alle ein ähnliches Löslichkeitsverhalten und auf Basis der strukturellen Verwandtschaft annähernd gleiche Moleküldurchmesser auf. Die bei den Haarfärbetests resultierenden Farbunterschiede sind daher hauptsächlich auf das unterschiedliche Lichtabsorptionsverhalten der Verbindungen zurückzuführen. Bei Verwendung oxidativer Bedingungen ist die Oxidationsbeständigkeit der Chromophore für das Färbepotential ebenfalls von ausschlaggebender Bedeutung.

Lediglich die 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-3-one der Struktur **VI** (**147**, **148**, **215** und **219**) haben schwache Färbungen ($\Delta E^* < 10$) geliefert und dadurch eine mangelhafte Eignung als Direktzieher gezeigt. Auf die Diskussion der entsprechenden Färbergebnisse dieser Derivatklasse kann daher verzichtet werden.

Tabelle 45: Ausgewählte Ergebnisse von Ausfärbungen mit nitrosubstituierten 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivaten **VII–X** (X = O, S).

Direktzieher	allg. Struktur	Farbnuance	Farbbrillanz	L*	a*	b*	$\Delta E^{*[i]}$
157 ^[b, e]	VII /7-Isomer (X = O)	hellbananengelb	mittel	80	−3	39	27
157 ^[b, f]	VII /7-Isomer (X = O)	honiggelb	mittel	70	1	48	38
158 ^[b, e]	VII /6-Isomer (X = O)	hellweizengelb	gering	77	0.2	32	19
222 ^[b, d]	VII /7-Isomer (X = S)	hellweizengelb	mittel	80	−2	39	26
222 ^[b, e]	VII /7-Isomer (X = S)	zitronengelb	hoch	86	−8	52	40
165 ^[a, f]	VIII (X = O)	bananengelb	gering	78	−1	40	28
229 ^[c, e]	VIII (X = S)	hellschwefelgelb	mittel	87	−6	37	25
168 ^[a, d]	IX' ^[g] (X = O)	hellginstergelb	gering	76	−4	38	27
168 ^[a, e]	IX' ^[g] (X = O)	weizengelb	mittel	85	−8	60	48
168 ^[a, f]	IX' ^[g] (X = O)	hellhoniggelb	mittel	80	−4	57	44
232 ^[c, d]	X (X = S)	dunkelzitronengelb	hoch	79	−7	67	55
232 ^[c, e]	X (X = S)	schwefelgelb	hoch	87	−12	69	57
				89 ^[h]	−13 ^[h]	66 ^[h]	55 ^[h]

[a]: in LG 1; [b]: in LG 2; [c]: in LG 3; [d]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.2 (i) ohne Oxidationsmittel; [e]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.2 (ii) mit H₂O₂ als Oxidationsmittel; [f]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.2 (ii) mit K₂S₂O₈ als Oxidationsmittel; [g]: tautomerfähiges Derivat, s. S. 92 f; [h]: nach 20 Haarwäschen; [i]: bezogen auf das Ausgangshaar.

Wie aus Tabelle 45 ersichtlich, besitzen die 1,4-Benzothiazin-Derivate als Direktzieher unter denselben Anwendungsbedingungen ein höheres Färbepotential als ihre Sauerstoff-Analoga. Die erzielten Farbtöne sind im ersten Fall durch ihre höhere Sättigung deutlich attraktiver. Dies kommt nicht überraschend, wenn man die entsprechenden UV/Vis-Absorptionsspektren der Verbindungen berücksichtigt. Die längstwelligen Absorptionsbanden der 1,4-Benzothiazin-Derivate sind gegenüber denjenigen der Sauerstoff-Analoga bathochrom verschoben, bei einer gleichzeitigen jedoch relativ geringen Hypochromie. Als Ursache für die beobachtete Bathochromie kommt der stärkere Donorcharakter des Schwefelatoms im Vergleich zum Sauerstoffatom in Betracht. Diese Unterschiede in Lichtabsorption wurden

ausführlich in Kapitel 3 dieser Arbeit bei den einzelnen 1,4-Benzothiazin-Derivaten diskutiert (eingehendere Kommentare und die genauen $\Delta\lambda_{\max}$ - bzw. $\Delta\varepsilon_{\max}$ -Werte sind daher den Seiten 155 und 164 zu entnehmen).

Die besten Färbeergebnisse lieferte das Amidin **232** ($\Delta E^* = 55\text{--}57$), wobei der eigentliche Chromophor, bedingt durch das bei den Haarfärbetests verwendete basische Milieu, in der nicht-protonierten Form, dem freien Amidin **230** (**IX'**, $X = S$) zu sehen ist (s. S. 157). Die mit **232** unter variierten Bedingungen (mit und ohne Oxidationsmittel) erzielten Gelbtöne zeichnen sich durch hohe Farbbrillanz, Licht- und Waschechtheit aus. Demnach lassen sich im Fall dieses Vertreters nach zwanzig Haarwäschen (1.3 g Shampoo/1 Haarwäsche) lediglich geringfügige Farbunterschiede erkennen; ΔE^* beträgt nach zwanzig Haarwäschen 55 bei einem ursprünglichen Wert von $\Delta E^* = 57$ (s. Tabelle 45). Überdies deuten die Haarausfärbungen mit **232** auf keine Zerstörung des Chromophors unter oxidativen Bedingungen (H_2O_2) hin. Die H_2O_2 -Verträglichkeit des Chromophors wurde im Fall des Sauerstoff-Analogons **168** zusätzlich durch einen Konkurrenzversuch im Labor gesichert (s. Versuch 6.15.2, S. 317). Auch Vertreter der Struktur **VII** und **VIII** (jeweils $X = O, S$) haben in Gegenwart von H_2O_2 ebenfalls Ausfärbungen mit attraktiven Gelbtönen geliefert, trotz der z. T. möglichen strukturellen Änderungen der jeweiligen Chromophore (s. weiter). Die H_2O_2 -Verträglichkeit zusammen mit einer hohen Waschechtheit gestatten einen vielfältigen Einsatz für diese Vertreter; sie sind folglich auf Basis ihrer gesamten Eigenschaften sowohl in semipermanenten Haarfärbesystemen als auch als Zusatzkomponenten in oxidativen Haarfärbesystemen und Blondierungsmitteln einsetzbar.

Ferner liefert das Thiolactam **158** aus der Reihe der Derivate **VII–X** ($X = O, S$) die schwächste Färbung (hellweizengelb, $\Delta E^* = 19$, mit H_2O_2). Sein geringes Färbepotential als Direktzieher kommt nicht unerwartet, da **158** am kurzwelligsten absorbiert ($\lambda_{\max} = 302\text{ nm}$, $\varepsilon_{\max} = 20200\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, in MeCN). Beispielsweise liegt die längswellige Absorptionsbande seines 7-Stellungsisomers **157** um $\Delta\lambda_{\max} = 60\text{ nm}$ rotverschoben (bei einer gleichzeitigen Hyperchromie von $\Delta\varepsilon_{\max} = 2100\text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$; s. S. 81), was sich sehr gut in den Färbeergebnissen von **157** widerspiegelt (hellbananengelb, $\Delta E^* = 27$, mit H_2O_2).

Spezielle Fälle stellen das Thiolactam **222** ($\Delta E^* = 40$, mit H_2O_2) sowie generell die Derivatklasse **VII** ($X = O, S$) dar. **222** liefert nach dem Amidin **232** in der Derivatreihe **VII–X** die drittbesten Färbeergebnisse als Direktzieher unter oxidativen Bedingungen. Ausfärbungen mit seinem Sauerstoff-Analogon **157** ergeben ebenfalls attraktive intensive Gelbtöne. Die Färbeergebnisse lassen deutlich auf ihren möglichen Einsatz als Direktzieher

schließen; unklar bleibt jedoch, ob es sich bei diesen Derivaten **VII** unter oxidativen Bedingungen (H_2O_2 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) tatsächlich um "bereits fertige Chromophore" handelt oder Chromophorveränderungen eintreten. Es ist bekannt, dass sich Benzofuran- und Benzo[b]thiophen-3-thion unter Einwirkung von Oxidationsmitteln (auch O_2) durch Enthiolisierung in Disulfide überführen lassen,^[110] ein solches Verhalten ist auch im Fall der Thiolactame **VII** ($\text{X} = \text{O}, \text{S}$) sehr wahrscheinlich. Ob die Disulfide **243** weitere Oxidation an den C-2-Kohlenstoffatomen und nachfolgende Cyclisierung zu **244** oder zu **245**, nach Tautomerisierung, unter den Bedingungen der Haarfärbexperimente eingehen, ist offen (die 1,2-Dithiin-Derivate **245** stellen Valenzisomere der entsprechenden Dithioxobenzoxazin- bzw. Dithioxobenzothiazin-Indigos **246** dar, s. Abb. 92). Ein solcher Verlauf käme insbes. bei den 1,4-Benzothiazin-Disulfiden (**243**, $\text{X} = \text{S}$) in Betracht, welche eine höhere Elektronendichte an den C-2-Kohlenstoffatomen und somit ein höheres Oxidationsbestreben als die Sauerstoff-Analoga (**243**, $\text{X} = \text{O}$) aufweisen. Eindeutige Aussagen bezüglich der oben diskutierten Bildung von **244**- bzw. **245**-Derivaten aus **VII** ($\text{X} = \text{O}, \text{S}$) benötigen allerdings eingehendere Untersuchungen.

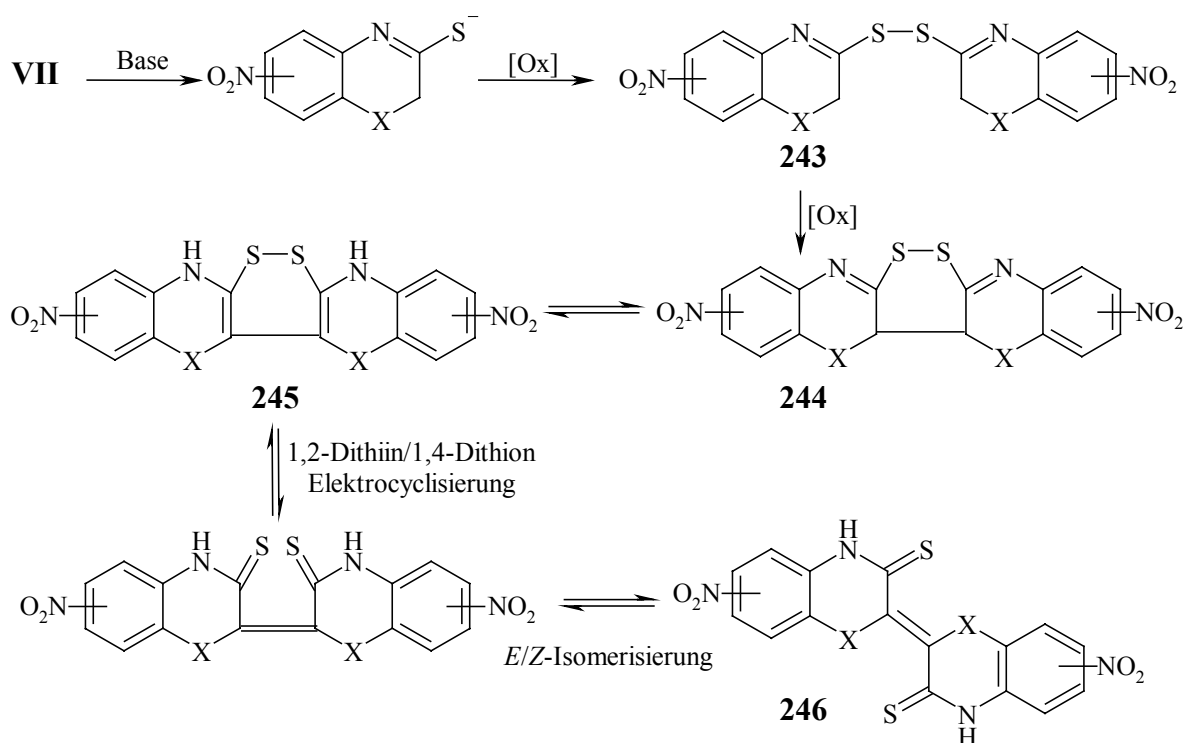


Abb. 92: **243–245** als mögliche Färbeprodukte bei Ausfärbungen mit Thiolactamen **VII** ($\text{X} = \text{O}, \text{S}$) unter oxidativen Bedingungen.

Bei Verwendung von $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ sind in der Reihe der Derivate **VII–IX** i. A. deutliche Farbunterschiede (hauptsächlich dunklere Farbtöne) gegenüber den erzielten Farbtönen ohne Oxidationsmittel zu erkennen. Möglicherweise handelt sich bei den Derivaten **VIII** und **IX**

um Farbstoffgemische aus unverändertem Chromophor und Oxidationsprodukten des Typs **58** und **60** im Fall der 1,4-Benzothiazin-Derivate (s. Abb. 16, S. 24) bzw. des Typs **61**, **62** und **64** im Fall der Sauerstoff-Analoga (s. Abb. 17, S. 25). Bei den Derivaten **VII** käme, wie oben diskutiert, Farbstoffgemische aus unverändertem Chromophor und Oxidationsprodukten des Typs **243–245** in Betracht. Der erzielte Farbeindruck kommt jeweils durch die farbliche Überlagerung der Eigenfarben der Komponenten zustande.

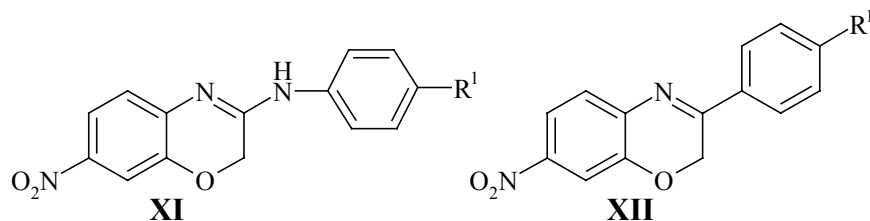
4.2.1.2 Nitrosubstituierte 1,4-Benzoxazin-Derivate der allg. Strukturen **XI–XII**

Von beiden Substanzklassen **XI** und **XII** haben insbes. die nitrosubstituierten Amidine **XI** (**177–182**) Potential als Direktzieher gezeigt. Die Ausfärbungen mit den Derivaten **XII** (**191–192**) ergaben hingegen unattraktive Gelbtöne geringer Farbbrillanz (s. Tabelle 46); die Verbindungen sind daher eher als neuartige Entwickler und nicht als Direktzieher einzustufen (s. Abschnitt 4.2.2).

Die Amidine **177–182** haben als Direktfarbstoffe (mit und ohne Oxidationsmittel) Färbungen im Gelb- und Gelbbraunbereich von hauptsächlich mittlerer bis hoher Farbbrillanz hervorgerufen. Die Farbrichtung war auf Basis der Lichtabsorption der Verbindungen zu erwarten (s. S. 111 f). Ausgewählte Färbeergebnisse sind in Tabelle 46 aufgelistet.

Das stärkste Färbepotential als Direktzieher wurde bei **178** beobachtet ($\Delta E^* = 63$, in LG 3 ohne Oxidationsmittel). Der Chromophor zeichnet sich durch hohe Farbbrillanz, Licht- und Waschechtheit (nach zwanzig Haarwäschen, 1.3 g Shampoo/1 Haarwäsche, sind bei der mit **178** ausgefärbten Haarsträhne kaum Farbunterschiede zu erkennen) und darüber hinaus ist der Chromophor H_2O_2 -stabil. In Gegenwart von $K_2S_2O_8$ (als stärkerem Oxidationsmittel) weisen die Amidine **XI** jedoch geringe Stabilität auf. Die Färbeergebnisse lassen hierbei auf Chromophoränderungen schließen (s. Tabelle 46). Die vermutete Reaktivität der Amidine **XI** gegenüber $K_2S_2O_8$ lässt sich in der Tat in den Haarfärbeexperimenten bestätigen, wobei sie in Gegenwart von $K_2S_2O_8$ als "Entwickler" fungieren.

Die schwächste Färbung ($\Delta E^* = 25$, in LG 3 ohne Oxidationsmittel) in der Reihe der Amidine **XI** wurde im Fall von **180** erhalten. Das mangelhafte Färbepotential von **180** im Vergleich zu seinen Analoga ist weitaus auf seine schlechte Löslichkeit zurückzuführen. Die Verbindung löst sich am geringsten in wässrig-alkoholischen Medien; durch Verwendung von LG 3 lässt sich seine Löslichkeit steigern, bleibt aber für eine Haaranwendung weiterhin nicht optimal.

Tabelle 46: Ausgewählte Ergebnisse von Ausfärbungen mit nitrosubstituierten 1,4-Benzoxazin-Derivaten **XI–XII**.

Direktzieher	allg. Struktur	Farbnuance	Farbbrillanz	L*	a*	b*	$\Delta E^{*[g]}$
177 ^[a, c]	XI ($R^1 = H$)	zitronengelb	mittel	80	-3	51	38
178 ^[b, c]	XI ($R^1 = OMe$)	tiefgelb	hoch	77 80 ^[f]	-1 -2 ^[f]	76 76 ^[f]	63 63 ^[f]
178 ^[a, d]	XI ($R^1 = OMe$)	maisgelb	mittel	81	-5	56	43
178 ^[a, e]	XI ($R^1 = OMe$)	hellgelbbraun	gering	70	4	43	33
179 ^[b, c]	XI ($R^1 = SMe$)	hellginstergelb	mittel	79	-2	59	46
180 ^[b, c]	XI ($R^1 = CN$)	hellzitronengelb	gering	81	-3	38	25
181 ^[b, c]	XI ($R^1 = NO_2$)	hellschwefelgelb	mittel	81	-3	42	29
182 ^[b, c]	XI ($R^1 = NMe_2$)	gelbbraun	mittel	69	13	51	43
191 ^[a, d]	XII ($R^1 = H$)	grüngelb	gering	80	-4	32	20

[a]: in LG 2; [b]: in LG 3; [c]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.2 (i) ohne Oxidationsmittel; [d]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.2 (ii) mit H_2O_2 als Oxidationsmittel; [e]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.2 (ii) mit $K_2S_2O_8$ als Oxidationsmittel; [g]: nach 20 Haarwäschen; [g]: bezogen auf das Ausgangshaar.

Im Vergleich zu den in Abschnitt 4.2.1.1 behandelten Derivaten der allg. Strukturen **VII–X** handelt sich im Fall der Amidine **177–182** um deutlich größere Moleküle mit theoretisch verringerter Haargängigkeit. Messungen anhand der Röntgenstruktur des Amidins **181** (s. Abb. 55, S. 108) haben für die entscheidenden Atomabstände, bei Annahme, dass das Molekül in erster Annäherung als starre Kugel das Haar durchdringt, Werte im Bereich 1241–1385 pm, also über den optimalen Wert von 1000 pm (s. S. 170), ermittelt (s. u.). Es ist unklar, ob das Molekül durch die Haarporen tatsächlich in Kugelform diffundiert. Angesichts der Tatsache, dass die Amidine **177–182** in wässrig-alkoholischen Medien vorwiegend als Enamin-Tautomere **XI** (und nicht als Imin-Tautomere **XI'**) vorliegen (s. S. 108), kann man nicht von einer stark eingeschränkten Bewegungsfreiheit des Anilin-Rests gegenüber dem Benzoxazin-Teil, also um die Einfach-Bindung N(1)-C(3), sprechen. Diffundiert das Molekül "kettenförmig", ist sein räumlicher Anspruch deutlich verringert (ca. 470–814 pm). Trotz des nachteiligen Aspekts des relativ hohen Moleküldurchmessers, ruft **178** allein, auch durch seine Lichtabsorption bedingt, unter denselben Bedingungen eine stärkere Färbung gegenüber

232 und zudem mit hoher Waschechtheit hervor. **232** weist dabei eine deutlich bessere Löslichkeit und synthetische Zugänglichkeit als **178** (vgl. Tabelle 23, S. 103 und Tabelle 39, S. 159) auf.

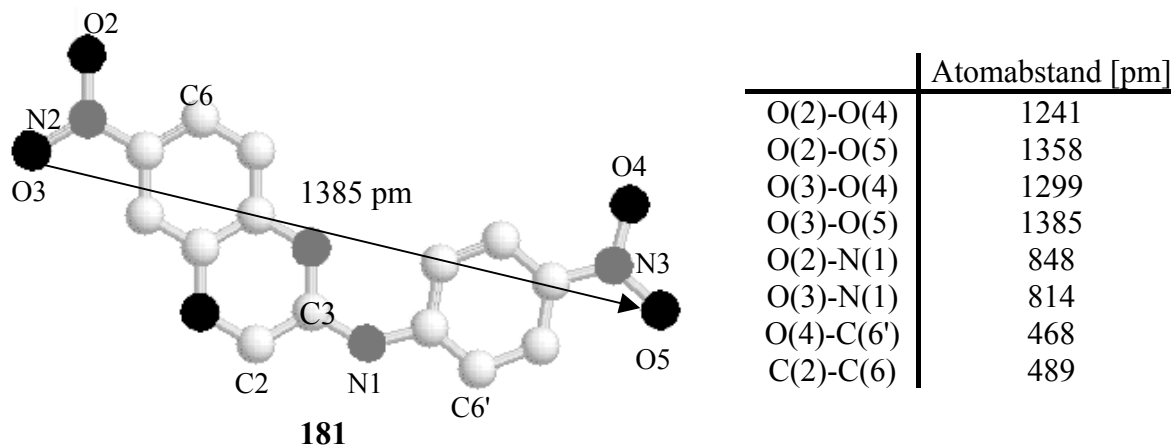
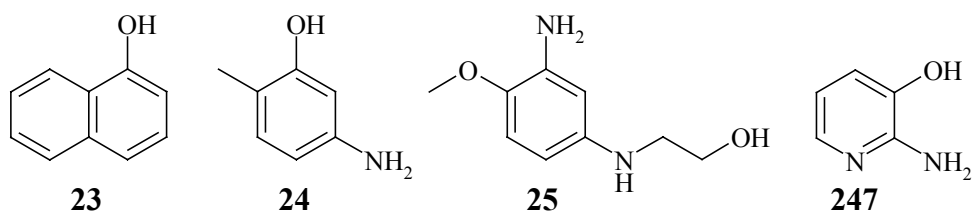


Abb. 93: Ausgewählte intramolekulare Atomabstände von **181** im Kristall.

4.2.2 Verhalten der Vorläufer als "Entwickler"

Das Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer, Verhalten der Vorläufer als "Entwickler", beruht auf dem oxidativen Verhalten der synthetisierten 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate der allg. Strukturen **VI–XII** in Gegenwart von den in heutigen Haarcolorationen verwendeten Kupplern. Auf Basis der bisherigen Literatur^[111] erschien eine oxidative Kupplung der o. a. Derivate an ihren C-2-Kohlenstoffatomen mit den leicht oxidierbaren Nuancierern unter Erzeugung neuartiger permanenter Haarfarbstoffe möglich. Die komplette Problematik dieses Konzeptes wurde in Abschnitt 2.2.3 ausführlich diskutiert und ist dementsprechend dort zu verfolgen; demselben Abschnitt ist ebenfalls die schematische Darstellung des Konzeptes zu entnehmen (Abb. 19, S 28).

Im Rahmen dieses Konzeptes wurden achtunddreißig 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate färberisch untersucht. Die mittels der im Rahmen dieses Konzeptes entwickelten Haarfärbetechnologie (s. allg. Haarfärbemethode 6.16.3, S. 320) erzielten Färbeergebnisse, deuten grundsätzlich auf die Tauglichkeit der oben avisierten Heterocyclen hin, als Chromophorvorstufen in Kombination mit herkömmlichen Kupplern unter oxidativen Bedingungen zu fungieren. Als Kuppler wurden **23–25**, sowie 2-Amino-3-hydroxy-pyridin (**247**, s. u.) eingesetzt. Ausgewählte Färbeergebnisse werden in den weiteren Abschnitten eingehend diskutiert.



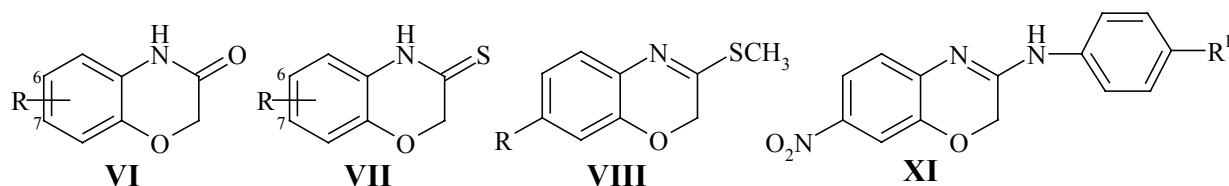
Inwieweit das färberisch untersuchte Derivat als Entwicklerkomponente geeignet ist, hängt sehr von seiner Oxidationsbereitschaft ab. Das Oxidationsbestreben am C-2-Kohlenstoffatom eines jeden Derivats von Interesse wurde in Kapitel 3 bei den jeweiligen Abschnitten über die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren der Verbindungen annähernd eingestuft. Auf Basis der ^{13}C NMR-Befunde sollten sich von allen 1,4-Benzoxazin-Derivaten die 3-Aryl- (**XII**) und die 3-Amino-1,4-benzoxazine (**IX**) am leichtesten bzw. die 1,4-Benzoxazin-3-thione (**VII**) am schwierigsten an C-2 oxidieren lassen. Ferner stellen alle 1,4-Benzothiazin-Derivate, bedingt durch das abschirmend wirkende Schwefelatom im Thiazinring und die damit verbundene erhöhte Elektronendichte an C-2, deutlich reaktivere "Entwickler" im Vergleich zu ihren Sauerstoff-Analoga dar. Bei den Haarfärbetests lassen sich die o. a. Reaktivitätsunterschiede nur schwierig erkennen, da fast alle eingesetzten "Entwickler"-Kuppler-Kombinationen ein stärkeres Oxidationsmittel wie $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ benötigen. Lediglich einige Systeme mit Heterocyclen **IX** und **XII** als Entwicklerkomponenten können auch mit H_2O_2 als Oxidationsmittel Farbe entwickeln. Allerdings gilt auch hier $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ als wirkungsvollstes Oxidationsmittel hinsichtlich der erzeugten Farbperformance. Die neuartigen heterocyclischen "Entwickler" verkörpern demnach etwas trägere Chromophorvorstufen als die herkömmlichen Entwickler wie 2,5-Diaminotoluol (**2**), was vor allem hinsichtlich der mit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ verbundenen stärkeren Haarschädigungen als Nachteil zu betrachten ist.

Die auf 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivaten basierenden neuartigen oxidativen Haarfärbesysteme liefern eine bemerkenswerte breite Palette von dunkelgelb bis dunkelbraunen Farbtönen von hoher Licht- und Waschechtheit. Darüber hinaus werden, da die ausgewählten Heterocyclen als Entwicklerkomponenten im oxidativen Haarfärbeprozess nur beschränkte Kupplungsmöglichkeiten aufweisen (s. Abschnitt. 4.2.2.3), überwiegend definierte Chromophore gebildet und dadurch lässt sich hier die bei den herkömmlichen oxidativen Haarfärbemitteln stark kritisierte Entstehung von Farbstoffgemischen verringern.

4.2.2.1 1,4-Benzoxazin-Derivate VI–XII als Entwicklerkomponenten

Die 1,4-Benzoxazin-Derivate **VI–VIII** und **XI** haben als Entwicklerkomponenten in Kombination mit 1-Naphthol (**23**) als Kuppler und $K_2S_2O_8$ als Oxidationsmittel vor allem Färbungen mittlerer Farbbrillanz im Rotbraunbereich hervorgerufen (s. Tabelle 47).

Tabelle 47: Ausgewählte Färbeergebnisse von oxidativen Ausfärbungen mit 1,4-Benzoxazin-Derivaten **VI–VIII**, und **XI** in Kombination mit **23** als Kuppler.



"Entwickler"	allg. Struktur	Farbnuance	Farbbrillanz	L*/a*/b*	$\Delta E^{*[e]}$
147 ^[b, c]	VI /R = 7-NO ₂	kastanienbraun	hoch	42/23/20	48
148 ^[b, c]	VI /R = 6-NO ₂	rotbraun	hoch	47/12/28	42
149 ^[a, c]	VI /R = 7-COOEt	graubraun	mittel	51/7/24	36
150 ^[a, c]	VI /R = 6-COOEt	rotbraun	mittel	51/10/25	37
152 ^[a, c]	VI /R = 7-OMe	graubraun	gering	58/5/26	30
154 ^[a, d]	VI /R = 6-NH ₂	coral	mittel	71/9/20	17
154 ^[a, c]	VI /R = 6-NH ₂	braunrot	mittel	46/13/13	40
157 ^[b, c]	VII /R = 7-NO ₂	hellgoldbraun	hoch	47/9/35	44
158 ^[b, c]	VII /R = 6-NO ₂	rotbraun	hoch	48/11/26	40
159 ^[a, c]	VII /R = 7-F	hellkastanienrot	mittel	62/7/27	27
160 ^[a, c]	VII /R = 7-OMe	rotbraun	mittel	47/11/22	40
162 ^[a, c]	VII /R = 6-NH ₂	braungrau	keine	47/7/14	38
165 ^[a, c]	VIII /R = NO ₂	coralbraun	mittel	56/5/28	32
166 ^[a, c]	VIII /R = F	hellcoral	gering	76/3/23	13
167 ^[a, c]	VIII /R = OMe	hellbraun	mittel	52/7/24	35
178 ^[b, c]	XI /R ¹ = OMe	hellorangerot	gering	63/5/39	34
182 ^[b, c]	XI /R ¹ = NMe ₂	graubraun	gering	55/3/28	33

[a]: in LG 1; [b]: in LG 2; [c]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.3 mit $K_2S_2O_8$ als Oxidationsmittel; [d]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.3 mit H_2O_2 als Oxidationsmittel; [e]: bezogen auf das Ausgangshaar.

Die stärkste Färbung wurde im Fall von **147** beobachtet ($\Delta E^* = 48$, in LG 2). Die 1,4-Benzoxazin-3-one **VI** weisen demnach i. A. eine gute Eignung als Chromophorvorstufen im Rahmen dieses Konzeptes auf. Auch die 1,4-Benzoxazin-3-thione **VII** haben attraktive, sehr

warme, Farbtöne geliefert. Allerdings sind hier oft farbliche Überlagerungen (uneinheitliche Farbtöne) zu erkennen, was auf eine ausgeprägte Bildung von Farbstoffgemischen schließen lässt (s. unten). Ferner kommt von der Gruppe der Amidine **XI** anhand der Färbeergebnisse lediglich **178** als "Entwickler" in Betracht.

Die beste Eignung als Entwicklerkomponenten aus allen 1,4-Benzoxazin-Derivatklassen wurde bei den 3-Aryl-1,4-benzoxazinen **XII** festgestellt (s. Tabelle 48). Die Verbindungen liefern warme Farbtöne überwiegend im Braunbereich und hoher Farbbrillanz ($\Delta E^* = 41\text{--}44$, mit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$). Wie eingangs formuliert, lässt sich im Fall dieser Verbindungen auch H_2O_2 als Oxidationsmittel einsetzen; die hier erzielten Farbtöne sind allerdings in den Orangebraun-Bereich verschoben und die Färbungen sind i. A. schwächer ($\Delta E^* = 26\text{--}28$), was eine Minderung der Farbstoffausbeute vermuten lässt.

Wie bereits bemerkt, verkörpern die Derivate **VII–X** relativ kleine Moleküle (die Moleküldurchmesser liegen mittels der Atomabstände O(2)–N(1) und O(3)–N(1) in **181** annähernd bei 850 pm; s. Abb. 93), welche zudem mit einer ausreichenden Löslichkeit in wässrig-alkoholischen Medien ausgestattet sind. Sie weisen demnach optimale Geometrie und Löslichkeitsverhalten zur Verwendung als Chromophorvorstufen in permanenten Haarfärbesystemen auf. Deutlich größere Moleküle mit relativ beschränkter Löslichkeit liefern hingegen die Derivatklassen **XI** und **XII**. Das Penetrationsvermögen ins Haar der Amidine **XI** wurde bereits in Abschnitt 4.2.1.2, S 184) besprochen. Für **XII** lassen Messungen anhand der Röntgenstruktur des Vertreters **207** (s. Abb. 70, S. 137) für die entscheidenden Atomabstände (bei Annahme, dass die Moleküle als starre Kugeln durch das Haar diffundieren) auf Werte um ca. 1120 pm, also etwas über den optimalen Wert von 1000 pm, schließen. Tendieren die Moleküle jedoch dazu "kettenförmig" ins Haar einzudringen, wird ihr räumlicher Anspruch auf ca. 410 pm herabgesetzt.

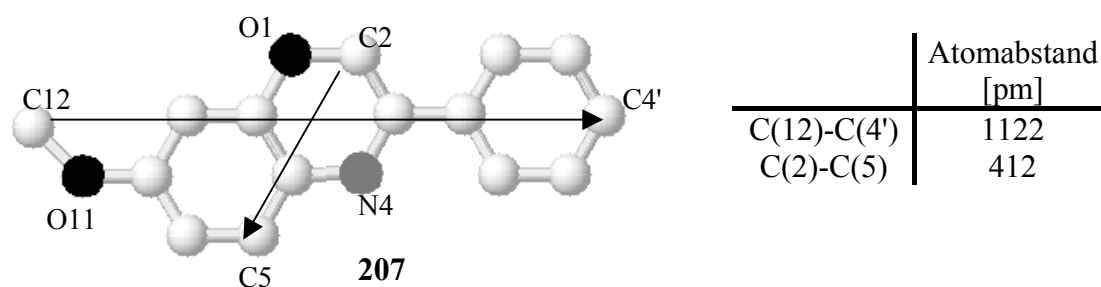
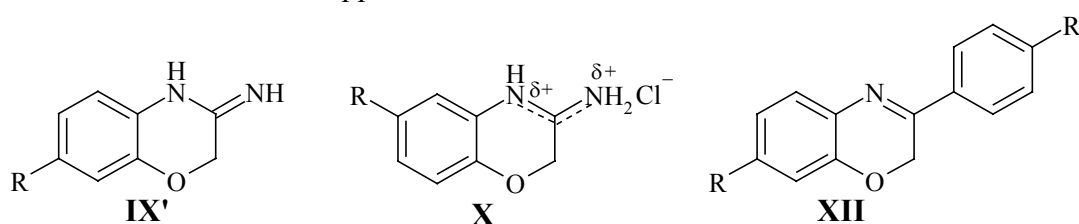


Abb. 94: Ausgewählte intramolekulare Atomabstände von **207** im Kristall.

In der Praxis haben die Derivate **XII** als Chromophorvorstufen Farbtöne hoher Waschechtheit geliefert, was auf eine sehr gute Haargängigkeit dieser Verbindungen schließen lässt.

Tabelle 48: Ausgewählte Färbeergebnisse von oxidativen Ausfärbungen mit 1,4-Benzoxazin-Derivaten **IX'**(**IX**), **X** und **XII** in Kombination mit verschiedenen Kupplern.



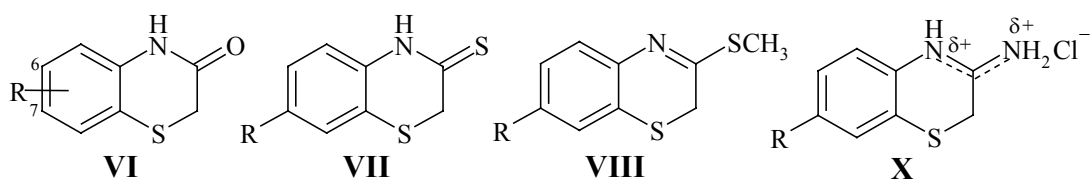
"Entwickler"	allg. Struktur	Kuppler	Farbnuance	Farbbrillanz	L*/a*/b*	$\Delta E^{*[f]}$
168 ^[a, c]	IX' ^[gl] /R = NO ₂	23	braungelb	mittel	55/4/33	36
168 ^[a, d]	IX' ^[gl] /R = NO ₂	23	hellgold	hoch	77/-4/52	41
169 ^[a, c]	IX' ^[gl] /R = F	23	brauncoral	gering	60/3/24	27
176 ^[a, c]	X /R = NH ₃ ⁺ Cl ⁻	23	violettbraun	mittel	43/15/14	44
176 ^[a, c]	X /R = NH ₃ ⁺ Cl ⁻	25	rotbraun	mittel	47/16/17	40
176 ^[a, c]	X /R = NH ₃ ⁺ Cl ⁻	247	orangebraun	gering	55/11/33	37
191 ^[b, c]	XII / R, R ¹ = NO ₂ , H	23	kupfergold hell	hoch	46/14/30	44
191 ^[b, d]	XII / R, R ¹ = NO ₂ , H	23	orangebraun	mittel	70/9/33	26
196 ^[b, c]	XII / R, R ¹ = F, H	23	braunrot	hoch	49/13/29	41
206 ^[b, c]	XII / R, R ¹ = F, OMe	23	beryll	hoch	45/14/28	44
207 ^[b, c]	XII / R, R ¹ = OMe, H	23	kupfergold extrahell	hoch	48/12/30	42
208 ^[a, d]	XII / R, R ¹ = NH ₂ , H	23	coralbraun	mittel	57/8/14	28

[a]: in LG 1; [b]: in LG 3; [c]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.3 mit K₂S₂O₈ als Oxidationsmittel; [d]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.3 mit H₂O₂ als Oxidationsmittel; [e]: tautomeriefähige Verbindungen; [f]: bezogen auf das Ausgangshaar.

4.2.2.2 1,4-Benzothiazin-Derivate VI–VIII und X als Entwicklerkomponenten

Die 1,4-Benzothiazin-Derivate **VI–VIII** und **X** haben i. A. sehr attraktive (einheitliche) Farbtöne im Braunbereich von hoher Sättigung und Waschechtheit geliefert. Die stärksten Färbungen wurden von **229** ($\Delta E^* = 47$, mit K₂S₂O₈) und **232** ($\Delta E^* = 46$, mit K₂S₂O₈) hervorgerufen.

Tabelle 49: Ausgewählte Färbeergebnisse von oxidativen Ausfärbungen mit 1,4-Benzothiazin-Derivaten **VI–VIII** und **X** in Kombination mit verschiedenen Kupplern.



"Entwickler"	allg. Struktur	Kuppler	Farbnuance	Farbbrillanz	L*/a*/b*	$\Delta E^{*[e]}$
215 ^[a, d]	VI /R = 7-NO ₂	23	kupfergold extrahell	hoch	51/11/27	38
215 ^[a, d]	VI /R = 7-NO ₂	24	hellgoldbraun	mittel	61/10/26	24
219 ^[a, d]	VI /R = 6-NO ₂	23	kastanienbraun	hoch	51/9/27	37
219 ^[a, d]	VI /R = 6-NO ₂	24	gelborange	mittel	66/9/28	25
222 ^[b, d]	VII /R = NO ₂	23	schokoladenbraun	hoch	45/8/28	43
222 ^[b, d]	VII /R = NO ₂	247	honiggelb-braun	hoch	50/10/40	45
229 ^[c, d]	VIII /R = NO ₂	23	kastanienbraun dunkel	hoch	41/12/27	47
232 ^[c, d]	X /R = NO ₂	23	schokoladenbraun	hoch	42/10/29	46

[a]: in LG 1; [b]: in LG 2; [c]: in LG 3; [d]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.3 mit K₂S₂O₈ als Oxidationsmittel; [e]: bezogen auf das Ausgangshaar.

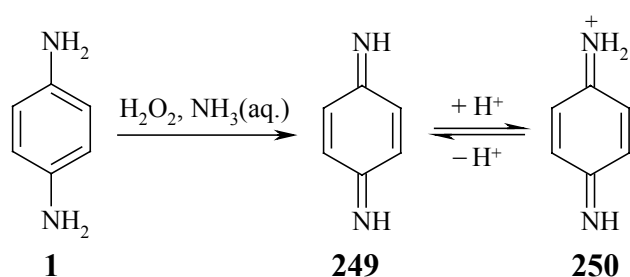
4.2.2.3 Strukturbezogene Betrachtungen der Chromophore

Wie in Abschnitt 2.2.3 verdeutlicht, stellen die im Rahmen dieses Konzeptes synthetisierten 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate **VI–XII** keine klassischen Entwickler der oxidativen Haarfärbemittel (s. die Anführungszeichen in der verwendeten Bezeichnung) dar. Das entwickelte Konzept übernimmt das Prinzip der Farbstoffbildung im Haar der herkömmlichen oxidativen Haarfärbesysteme, bezieht jedoch den Einsatz strukturell unterschiedlicher Substanzen als Entwicklerkomponenten ein. Der Hauptunterschied zeigt sich also in der Struktur der Verbindungen (die Derivate **VI–XII** sind im Vergleich zu den herkömmlichen Entwicklern nicht zu chinonartigen Strukturen oxidierbar) und darüber hinaus im Mechanismus der Farbstoffbildung. Zu einem besseren Verständnis werden an dieser Stelle die involvierten Mechanismen kurz diskutiert.

Der komplexe Mechanismus der Chromophorbildung im Fall der klassischen Haarcolorationen gliedert sich nach genereller Auffassung^[4c, 5, 7a] in zwei Hauptsequenzen, wie in Abb. 95 vereinfacht am Beispiel des Systems *p*-Phenylendiamin (**1**, Entwickler) und *m*-Aminophenol (**248**, Kuppler) dargestellt ist. Die erste Sequenz bezieht die Oxidation von **1**

zum Benzochinondiimin **249** ein, welches in seiner protonierten sehr reaktiven Form **250** in der zweiten Sequenz (Kupplung) den deprotonierten Kuppler **248** elektrophil angreift. Weitere Oxidation des intermediär entstandenen Leukofarbstoffs **251** führt zu magentafärbtem 2-Aminoindoanilin (**252**). Bei einem Überschuss an Entwickler **1** kommt es durch die Reaktion von **1** mit **252** und anschließende Oxidation zur Bildung eines braunen dreikernigen Farbstoffs **253**. Die resultierende Verringerung der Farbbrillanz des erzeugten Farbtons kann durch Einführung eines Substituenten, wie die eines Methylrestes, in die 6-Position des Kupplers und somit in die 5-Position des Indofarbstoffs **252** blockiert werden.^[7a] Aus diesem Grunde finden **24** und seine Analoga eine bemerkenswerte Anwendung als Kuppler in den handelsüblichen oxidativen Haarfärbemitteln.

1. Oxidation



2. Kupplung

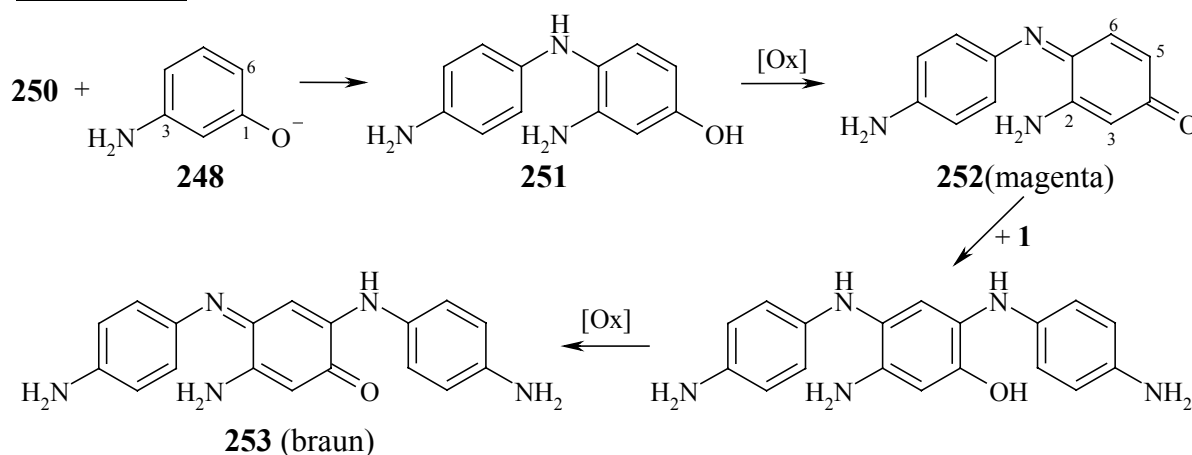


Abb. 95: Mechanismus der Chromophorbildung des Systems *p*-Phenylendiamin (**1**, Entwickler) und *m*-Aminophenol (**248**, Kuppler) nach CORBETT.^[7a]

Wie bereits bemerkt, ist die Chromophorbildung aufgrund der ablaufenden Neben- und Konkurrenzreaktionen (**248** weist mehrere Kupplungspositionen auf; **251** bzw. **252** kann ebenfalls als Kuppler bzw. Entwickler fungieren etc.) viel komplizierter als hier vorgestellt. Es bilden sich oft Gemische aus mehreren oligomeren und polymeren Farbstoffen. Eine exzellente Übersicht über die Reaktivität der aktuellen Entwickler und Kuppler bietet CORBETT.^[7a]

Strukturbedingt können die chemischen Prozesse beim Einsatz der 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate **VI–XII** als Entwicklerkomponenten entweder radikalisch oder ionisch verlaufen. Abb. 96 veranschaulicht die möglichen Mechanismen der Chromophorbildung, ebenso jeweils in zwei Teilen gegliedert, am Beispiel der 3-Aryl-1,4-benzoxazine **XII** als Entwicklerkomponenten und 1-Naphthol (**23**) als Kuppler. Die Oxidationssequenz bezieht hier die Oxidation des Heterocyclus am C-2-Kohlenstoffatom unter Bildung des allylischen 1,4-Benzoxazinyl-Radikals **254**, sowie die Ein-Elektron-Oxidation des Kupplers zum resonanzstabilisierten Naphthyloxy-Radikal **256** ein. Allerdings kann **254** weiter ein Elektron unter Bildung des stark elektrophilen 1,4-Benzoxazonium-Kations **255** abgeben, welches eine sehr reaktive Entwicklerspezies darstellt. Eine solche fortgeschrittene Oxidation könnte u. a. erklären, warum die Chromophorbildung beim Einsatz der Heterocyclen **VI–XII** als Entwicklerkomponenten lediglich in Gegenwart eines stärkeren Oxidationsmittels wie $K_2S_2O_8$ stattfindet (s. auch Abb. 69, S. 135). In der Kupplungssequenz reagieren die gebildeten radikalischen oder ionischen Spezies unter Bildung einer neuen C-C-Bindung miteinander zum Leukofarbstoff **257**. Anschließende Oxidation von **257** führt zu 3-Aryl-2-(4-oxonaphthalin-1-yliden)-1,4-benzoxazin (**258**), dem eigentlichen Farbstoff.

1. Oxidation

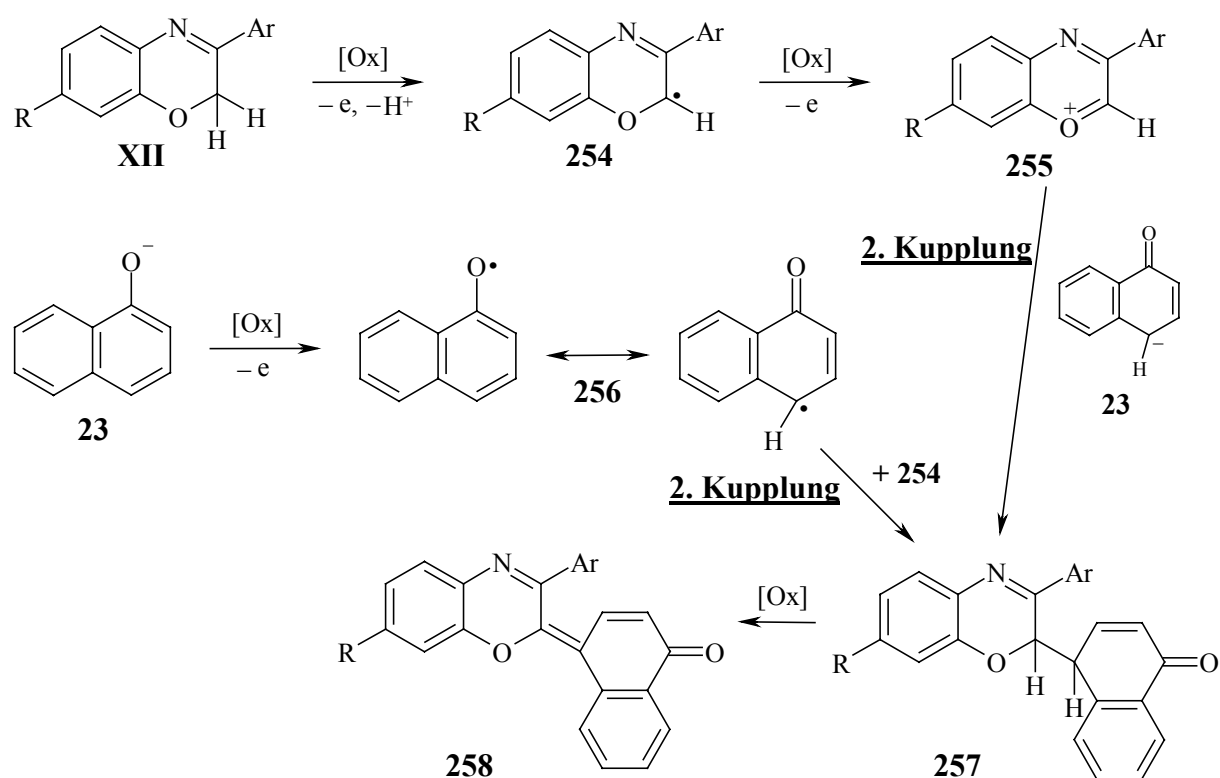


Abb. 96: Mechanismus der Chromophorbildung aus 3-Aryl-1,4-benzoxazinen **XII** als Entwicklerkomponenten und 1-Naphthol (**23**) als Kuppler.

Die oben beschriebenen Reaktionstypen sind auf alle eingesetzten Heterocyclen **VI–XII** ($X = O, S$) verallgemeinerbar; eine ähnliche Reaktivität ist ebenfalls bei den anderen verwendeten Kupplern **24**, **25** und **247** zu erwarten. Ein alternativer Verlauf über die ELBS-Reaktion, nämlich über die Persulfat-Oxidation von **23** zu 1,4-Dihydroxynaphthalin, weitere Oxidation des letzteren zum 1,4-Naphthochinon (2-Amino-1,4-naphthochinon wurde durch GC/MS-Untersuchungen als Nebenprodukt der Reaktionen nachgewiesen) und anschließende Aldolkondensation des 1,4-Naphthochinons mit dem Heterocyclus an C-2 ist sicherlich denkbar, jedoch, bedingt durch die geringe Reaktionsbereitschaft beider Komponenten zu einer Kondensationsreaktion, weniger wahrscheinlich.^[38]

Spezielle Fälle stellen die 1,4-Benzoxazin-Derivate **VI**, **VII** und **X** dar, welche in der 6-Position eine Amino-Gruppe tragen. Manche Ergebnisse der oxidativen Anfärbungen mit solchen Vertretern (**154**, **162** und **176**) als Entwicklerkomponenten deuten aufgrund der erzielten uneinheitlichen Farbtöne auf Bildung von Farbstoffgemischen hin (s. Tabellen 47 und 48). Überdies lässt die ähnliche Farbrichtung der Farbtöne auf eine artverwandte Reaktivität dieser Vertreter zu ihren 7-Stellungsisomeren schließen (s. Abschnitt 4.3); die 7-Stellungsisomere verkörpern "maskierte" *p*-Phenylendiamin-Derivate (s. S. 28) und daher richtet sich ihre Reaktivität im oxidativen Haarfärbeprozess nach dem klassischen, in Abb. 95 abgebildeten, Mechanismus. Denkbar ist daher, dass sich **154**, **162** und **176** sowohl als neuartige (Kupplung durch C-2-Kohlenstoffatom) als auch als klassische Entwickler (Kupplung durch das Stickstoffatom der primären Amino-Gruppe) verhalten, so dass die erwarteten Chromophore des Typs **258** (s. Abb. 96) im Gemisch mit Chromophoren des Typs **262** (s. Abb. 97) vorliegen. Die Färbeergebnisse lassen im Fall von **176** sogar auf eine Dominanz der letzteren schließen (s. Tabelle 48). Allerdings stellen **154**, **162** und **176** cyclische Derivate von *p*-Anisidin dar. Der Einsatz von *p*-Anisidin (oder seiner Analoga) als Entwickler ist bislang unbekannt. Möglich ist, dass die o. a. 1,4-Benzoxazin-Derivate gegenüber *p*-Anisidin, strukturbedingt eine erhöhte Bereitschaft zur oxidativen Kupplung aufweisen. Darüber hinaus zeigen die Derivate eine strukturelle Verwandtschaft zu *N,N*-disubstituierten *p*-Phenylendiamin-Derivaten, welche wie **1** klassische Entwickler darstellen. Mögliche Mechanismen der Chromophorbildung aus den 1,4-Benzoxazin-Derivaten **VI**, **VII** und **X** mit herkömmlichen Kupplern sind in Abb. 97 am Beispiel des 1,4-Benzoxazin-3-ons **154** (Entwicklerkomponente) und 1-Naphthol (**23**, Kuppler) veranschaulicht. Das mittels Oxidation von **154** (über das Wurstersalz) erzeugte Chinon-Oxonium-Salz **260** greift elektrophil das Naphtholatanion **23** an der 4-Position an. Oxidation des intermediär entstandenen Leukofarbstoffs **261** führt zu dem 1,4-Benzoxazin-Indofarbstoff **262**, dem

eigentlichen Chromophor. Ein radikalischer Verlauf über das, durch Entzug lediglich eines Elektrons gebildete, Amino-Radikal **259**, welches mit dem Naphthyloxy-Radikal **256** (s. o.) reagiert, ist ebenfalls denkbar.

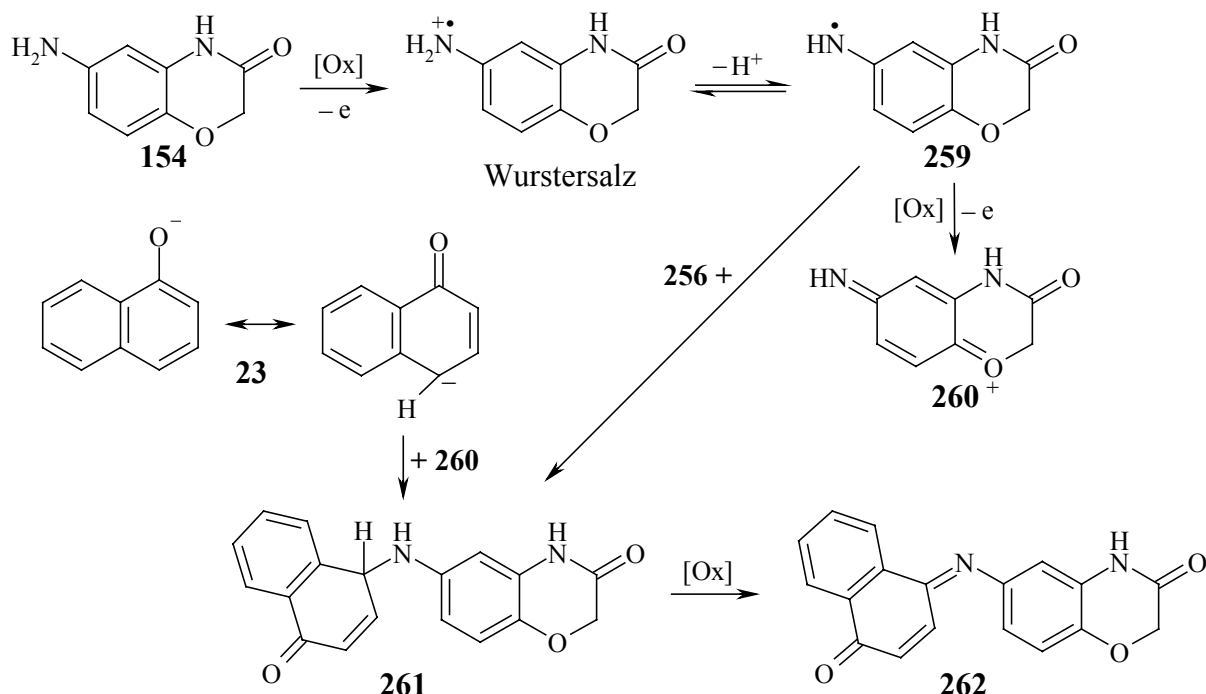


Abb. 97: Mechanismus der Chromophorbildung aus 1,4-Benzoxazin-3-on **154** als Entwicklerkomponente und 1-Naphthol (**23**) als Kuppler.

Eine Bildung von Farbstoffgemischen ist ebenfalls bei der Verwendung der Thiolactame **VII** ($X = O, S$) als Entwicklerkomponenten zu erkennen. Möglicherweise bilden sich im Gemisch mit den erwarteten Chromophoren des Typs **258** Färbeprodukte der Struktur **243–245** (s. Abb. 92, S. 182). Eine nucleophile Substitution der Thioxo-Gruppe der Thiolactam-Einheit in **VII** ($X = O, S$) durch eine Amino-Gruppe der verwendeten Kuppler **24, 25, 247** unter Bildung von farbigen Nebenprodukten ist ebenso vorstellbar.

Bei den 1,4-Benzothiazinen **VI–VIII** und **X** tritt die Frage auf, ob das Schwefelatom des Thiazinrings unter den verwendeten oxidativen Bedingungen oxidiert wird. Die Färberegebnisse lassen *nicht* auf eine Schwefeloxidation und somit auf eine Zerstörung des Chromophorsystems schließen. Die Verbindungen haben als Entwicklerkomponenten sehr attraktive und einheitliche Farbtöne ergeben (s. Tabelle 49), die hinsichtlich der Farbrichtung den von den analogen 1,4-Benzoxazin-Derivaten gelieferten Farbtönen ähnlich sind; meist weisen die erstgenannten Farbtöne sogar eine höhere Farbbrillanz auf. Eine direkte Oxidation des Thiazinrings zu den entsprechenden Sulfonen (1,1-Dioxiden) ist laut SAINSBURY^[28a] selten möglich; beispielsweise benötigt 1,4-Benzothiazin-3-on (**156**) zum Überführen in 1,1-Dioxid ein starkes Oxidationsmittel wie $KMnO_4$. Ferner postulieren CARELLI *et al.*^[112],

dass sich bei der Autoxidation der 1,4-Benzothiazine **263** als Primärprodukte die entsprechenden 2-Hydroperoxide **264** bilden; ihre Entstehung verläuft als Kettenreaktion über Peroxyradikale. Die 1,4-Benzothiazin-1-oxide **265** bilden sich nicht direkt unter Einwirkung von Luftsauerstoff, sondern mittels einer nachträglichen Reaktion zwischen **264** und **263** (s. u.). Dass 2,2-disubstituierte Vertreter gegen Luftoxidation stabil sind (bilden keine 1-Oxide), stützt diesen Mechanismus. Die Befunde offenbaren somit, dass in 1,4-Benzothiazinen das (ggf. allylische) C-2-Kohlenstoffatom höhere Reaktivität für Oxidation als das Schwefelatom hat. Die Ursache dafür ist vermutlich die Bildung eines hochstabilisierten 1,4-Benzothiazinyl-Radikals des Typs **67** bzw. **67'** (s. S. 25). Es ist daher möglich, dass die 1,4-Benzothiazin-Derivate **VI–VIII** und **X** mit $K_2S_2O_8$ als Oxidationsmittel ebenfalls vorrangig an C-2 oxidiert werden. Darüber hinaus werden die durch Oxidation erzeugten C-2-Radikale unmittelbar durch Naphthyloxy-Radikal **256** (bzw. durch die jeweiligen Kuppler-Radikale) leicht abgefangen oder weiter zu Kationen des Typs **255** oxidiert. Wenn in der Tat die Bildung von S-Oxiden über zu **264** analoge Zwischenstufen abläuft, hat sie während des oxidativen Färbeprozesses daher kaum Chancen stattzufinden.

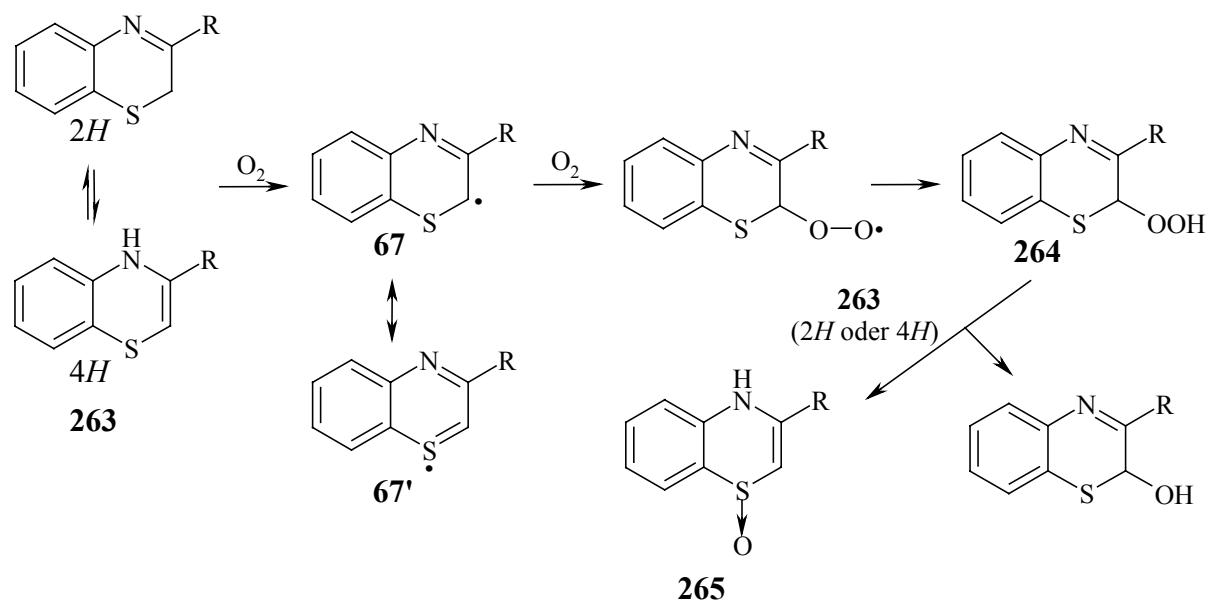


Abb. 98: Mechanismus der Bildung von 1,4-Benzothiazin-1-oxiden **265** aus 1,4-Benzothiazinen **263** (R = Alkyl, Aryl) unter Einwirkung von Luftsauerstoff.

Die im Rahmen des Konzepts der phäomelaninartigen Vorläufer synthetisierten 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate der allg. Strukturen **VI–XII** wurden in Zusammenarbeit mit der Fa. KPPS im November 2003 patentiert (EP 1362577). Das Patent belegt die Anwendbarkeit der avisierten Heterocyclen als Inhaltsstoffe (entweder als Direktzieher oder als Entwicklerkomponenten) neuartiger (semi)permanenter Haarfärbesysteme.

4.3 Das *p*-Phenylendiamin-Konzept (das *p*-PD-Konzept)

Das *p*-PD-Konzept beruht auf dem Einsatz von 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivaten der allg. Strukturen **VI**, **VII**, **X** und **XI**, welche eine, zum heterocyclischen Stickstoffatom paraständige, primäre Amino-Gruppe tragen, als Entwickler in Kombination mit den in heutigen Haarcolorationen verwendeten Kupplern zur Erzielung neuer oxidativer Haarfärbesysteme. Strukturell sind die avisierten Verbindungen als heterocyclische Derivate von **1**, d. h. mit dem *p*-Phenylendiamin-Gerüst in einem Heterocyclus "eingebaut", aufzufassen. Da sie zu *p*-chinondiiminartigen Strukturen oxidierbar sind, richtet sich ihre Wirkungsweise nach denen der herkömmlichen Entwickler wie **1** und **2** (s. Abschnitt 4.3.2).

Im Rahmen dieses Konzeptes wurden sechs 1,4-Benzoxazin- und drei 1,4-Benzothiazin-Derivate synthetisiert und auf ihre Tauglichkeit als Chromophorvorstufen (gemäß der allg. Haarfärbemethode 6.16.4, s. S 321) in Kombination mit **23–25** und **247** als Kuppler geprüft. Basierend auf den erhaltenen Färberesultaten zeigt sich, dass die untersuchten Verbindungen meistens exzellente neuartige heterocyclische Entwickler darstellen. Die oxidativen Ausfärbungen haben eine breite Palette von Rot- und Violettblautönen hoher Farbbrillanz ergeben. Zudem zeichnen sich die gebildeten Indochromophore durch bemerkenswerte Wasch- und Lichtechtheit aus. Als Hauptvorteil der entwickelten oxidativen Haarfärbesysteme gegenüber den konventionellen Oxidationshaarfärbungen ist die Vermeidung von Nebenprodukten durch nachgewiesene gezielte Chromophorbildung (s. Abschnitt 4.3.2) zu erwähnen. Die Derivate **VI**, **VII**, **X** lassen sich allerdings schwieriger als die klassischen Entwickler oxidieren, was als Nachteil zu bewerten ist (in ihrer Oxidierbarkeit sind **VI**, **VII**, **X** mit *N*-Acetyl-*p*-phenylendiamin zu vergleichen). Sie benötigen zum Überführen in die entsprechenden Benzochinondiimin-Derivate ein starkes Oxidationsmittel wie $K_2S_2O_8$. Mit H_2O_2 findet keine Chromophorbildung statt; unter Verwendung des Oxidationssystems H_2O_2/KI ergeben die eingesetzten Entwickler-Kuppler-Systeme jedoch mit $K_2S_2O_8$ vergleichbare Färbungen. Infolge ihres ausgedehnten konjugiertes π -Systems stellen die Derivate **XI** dagegen mindestens genauso reaktive Entwickler wie die klassischen Oxidationsbasen dar. Die hier unter Beteiligung von H_2O_2 erzielten Farbtöne sind hinsichtlich der Sättigung denen der herkömmlichen Oxidationshaarfärbungen mindestens gleich.

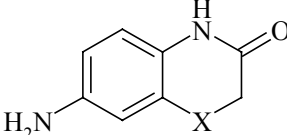
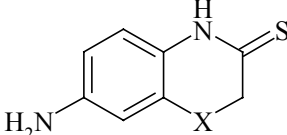
Die im Rahmen des Konzeptes der phäomelaninartigen Vorläufer synthetisierten 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivate wurden in Zusammenarbeit mit der Fa. KPPS im November 2003 patentiert (EP 1362577). Das Patent belegt die Anwendbarkeit der Heterocyclen als Chromophorvorstufen zur Erzielung neuer oxidativer Haarfärbesysteme.

4.3.1 Diskussion der Färbeergebnisse

Die Lactame **153** (VI, X = O) und **221** (VI, X = S) haben als Entwickler ausgesprochen attraktive Farbtöne, abhängig vom eingesetzten Kuppler, im Rot- und Braunbereich und hauptsächlich hoher Farbbrillanz ($\Delta E^* = 35\text{--}55$, mit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) ergeben. Die stärkste Färbung wurde von **153** in Kombination mit **23** als Kuppler (hellweichselrot, $\Delta E^* = 55$, mit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) hervorgerufen. Bei dem Schwefel-Analogon **221** ($\Delta E^* = 48$, mit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) ist eine leichte Steigerung des Gelb-Anteils parallel mit einer leichten Verringerung des Rot-Anteils in dem erzielten Farbton zu erkennen. Ferner ist die hier beobachtete Hypsochromie von einer geringen Hypochromie (niedrigerer Farbbrillanz) begleitet. Die von **153** gelieferten Färbeergebnisse sind demnach denen seines Schwefel-Analogons **221** überlegen.

Wie eingangs formuliert ist H_2O_2 als Oxidationsmittel nicht stark genug für diese Derivate, um die Chromophorbildung auszulösen. $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ lässt sich allerdings, wie die Ausfärbungen mit **153** ermitteln, durch das Oxidationssystem $\text{H}_2\text{O}_2/\text{KI}$ gut ersetzen (s. Tabelle 50).

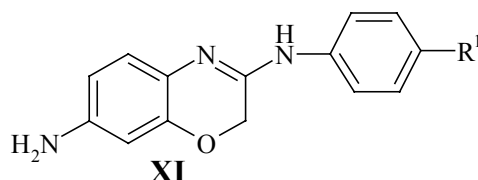
Tabelle 50: Färbeergebnisse von oxidativen Ausfärbungen mit 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivaten VI und VII in Kombination mit verschiedenen Kupplern im Rahmen des *p*-PD-Konzeptes.

		 VI		 VII		
Entwickler	allg. Struktur	Kuppler	Farbnuance	Farbbrillanz	$L^*/a^*/b^*$	$\Delta E^{*[e]}$
153 ^[a, c]	VI (X = O)	23	hellweichselrot	hoch	37/29/16	55
153 ^[a, d]	VI (X = O)	23	granatapfel	hoch	43/23/18	47
153 ^[a, c]	VI (X = O)	24	karottenrot	hoch	53/25/36	46
153 ^[a, c]	VI (X = O)	25	hell kupfergold	hoch	45/14/21	42
153 ^[a, c]	VI (X = O)	247	goldbraun	mittel	54/13/25	35
221 ^[a, c]	VI (X = S)	23	granatapfel	hoch	42/23/20	48
161 ^[a, c]	VII (X = O)	23	violettbraun	mittel	36/15/11	50
161 ^[a, c]	VII (X = O)	24	hellbraun	gering	58/13/22	30
223 ^[b, c]	VII (X = S)	23	teakholzfarbig	mittel	26/7/5	59

[a]: in LG 1; [b]: in LG 3; [c]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.4 mit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ als Oxidationsmittel; [d]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.4 mit dem Oxidationssystem $\text{H}_2\text{O}_2/\text{KI}$, **153** : KI = 1 :12; [e]: bezogen auf das Ausgangshaar.

Die Amidine **XI** haben als Entwickler in Kombination mit den eingesetzten Kupplern unter Einwirkung von H_2O_2 als Oxidationsmittel hochbrillante Farbtöne hauptsächlich im Violett- und Blaubereich geliefert ($\Delta E^* = 52\text{--}60$). Die stärkste Färbung wurde erwartungsgemäß von **185** in Kombination mit **23** als Kuppler hervorgerufen (violettblau, $\Delta E^* = 60$). Bei der Betrachtung der Färbeergebnisse ist zu erkennen, dass die aus **184** ($R^1 = \text{H}$) und verschiedenen Kupplern gebildeten Pigmente gegenüber denjenigen von **185** ($R^1 = \text{OMe}$) bei kürzeren Wellenlängen absorbieren. Die *p*-Methoxy-Gruppe des Aminoaryl-Restes bewirkt demnach als mittelstarker π -Donator einen bathochromen Effekt, welcher allerdings aufgrund der Konjugationsunterbrechung zwischen dem Aminoaryl-Rest und dem 1,4-Benzoxazin-Teil schwach ist. Der Substituenteneinfluss auf die Lichtabsorption der entstandenen Chromophore ist noch deutlicher beim Vergleich der Färberesultate von **184** mit denen des akzeptorsubstituierten Vertreters **186**. Demnach ist bei **186** in Kombination mit **247** als Kuppler erwartungsgemäß eine wesentliche Erhöhung des Gelb-Anteils (von mahagony bis hell beryll) im Farbton, d. h. eine Hypsochromie, zu beobachten.

Tabelle 52: Färbeergebnisse von oxidativen Ausfärbungen mit 1,4-Benzoxazin-Derivaten **XI** in Kombination mit verschiedenen Kupplern im Rahmen des *p*-PD-Konzeptes.



Entwickler	allg. Struktur	Kuppler	Farbnuance	Farbbrillanz	$L^*/a^*/b^*$	$\Delta E^*[e]$
184 ^[a, b]	XI / $R^1 = \text{H}$	23	dunkelviolett	hoch	30/8/−6	58
184 ^[a, b]	XI / $R^1 = \text{H}$	247	mahagony	hoch	34/15/8	52
185 ^[a, b]	XI / $R^1 = \text{OMe}$	23	violettblau	hoch	28/7/−7	60
185 ^[a, b]	XI / $R^1 = \text{OMe}$	247	dunkel mahagony	hoch	30/14/6	56
186 ^[a, b]	XI / $R^1 = \text{CN}$	23	aubergine	hoch	32/8/−1	56
186 ^[a, b]	XI / $R^1 = \text{CN}$	247	hell beryl	mittel	53/17/26	38
185 ^[a, c]	XI / $R^1 = \text{OMe}$	—	graubraun	gering	45/9/20	41
185 ^[a, d]	XI / $R^1 = \text{OMe}$	—	schwarz	mittel	30/5/3	55

[a]: in LG 1; [b]: gemäß der Haarfärbemethode 6.16.4 mit H_2O_2 als Oxidationsmittel; [c]: ohne Kuppler H_2O_2 als Oxidationsmittel; [d]: ohne Kuppler mit $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$; [e]: bezogen auf das Ausgangshaar.

Die Amidine **XI** liefern alleine (ohne Kuppler) unter Einwirkung von H_2O_2 relativ starke jedoch unattraktive Färbungen im Braunbereich. Somit verhalten sie sich den herkömmlichen Entwicklern analog (**1** liefert oxidativ mit H_2O_2 eine dunkelbraun-schwarze Coloration).^[7a]

Bei Oxidation von **XI** mit $K_2S_2O_8$ verschieben sich die jeweiligen Farbtöne vermutlich unter Erzielung polymerartiger Pigmente in den schwarzen Bereich.

4.3.2 Strukturbezogene Betrachtungen der Chromophore

Die Chromophorbildung bei den im Rahmen des *p*-PD-Konzeptes entwickelten neuen oxidativen Haarfärbemitteln entspricht derjenigen der herkömmlichen Oxidationshaarfärben. Ein ähnlicher Fortschritt der Farbstoffbildung tritt als Folge der Strukturähnlichkeiten zwischen den heterocyclischen Entwicklerverbindungen **VI**, **VII**, **X** und **XI** und den klassischen Entwicklern wie **1** und **2** auf.

Der hier involvierte Mechanismus der Chromophorbildung gliedert sich demnach, wie im Fall der klassischen Farbstoffbildung (s. Abb. 95, S. 191), in zwei Teile, wie in Abb. 99 am Beispiel des Systems 1,4-Benzoxazin-3-on **153** (**VI**, X = O) als Entwickler und 1-Naphthol (**23**) als Kuppler veranschaulicht ist.

1. Oxidation

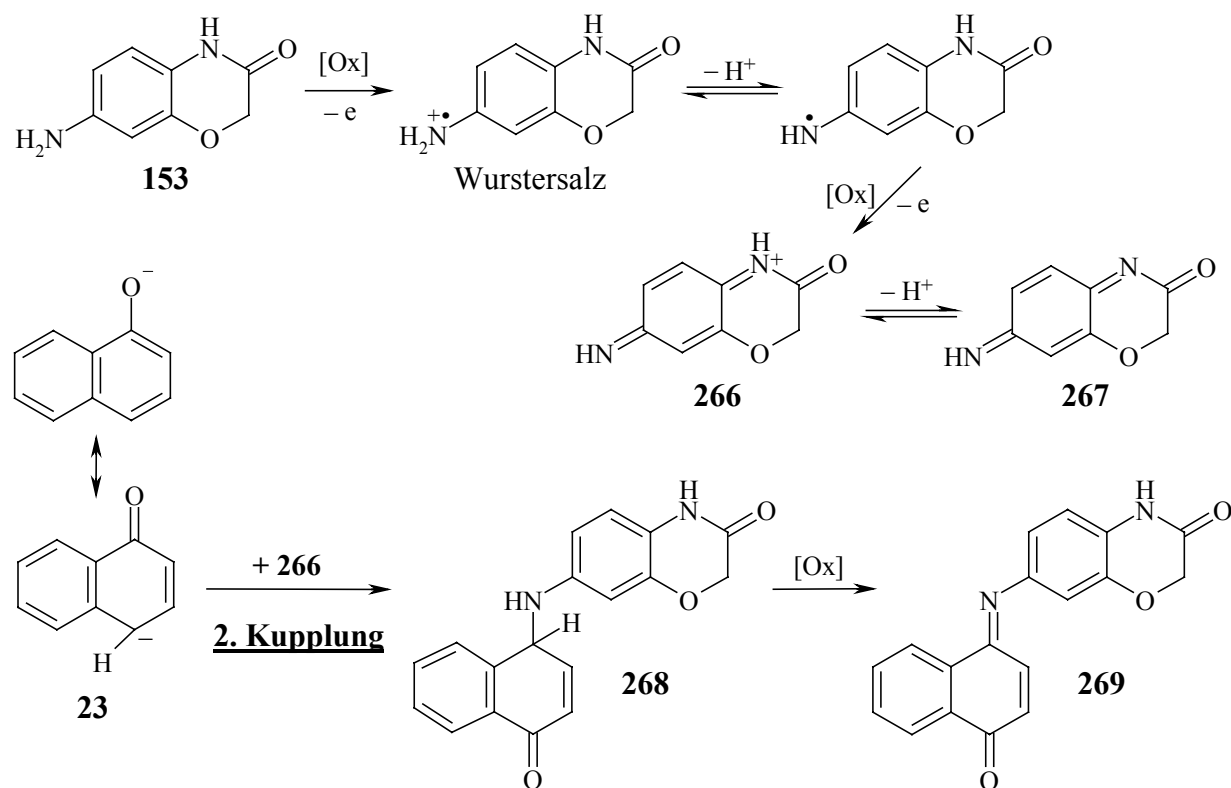


Abb. 99: Mechanismus der Chromophorbildung bei dem System 1,4-Benzoxazin-3-on **153** als Entwickler und 1-Naphthol (**23**) als Kuppler.

Der erste Teil der Farbstoffbildung bezieht die Oxidation von **153** (über Wurstersalz) zum 1,4-Benzoxazin-Chinondiimin **267** ein, welches in seiner protonierten, sehr reaktiven Form **266** im zweiten Teil (Kupplung) den deprotonierten Kuppler **23** in 4-Position elektrophil angreift. Weitere Oxidation des intermediär entstandenen Leukofarbstoffs **268** führt zu hellweichselrotem (s. Tabelle 50) 1,4-Benzoxazin-Indofarbstoff (oder Merocyanin) **269**, dem eigentlichen Chromophor. Die Struktur von **269** wurde durch einen parallel zum Haarfärbexperiment im Laboratorium durchgeführten Versuch gesichert (s. Versuch 6.15.3, S. 317). Demnach liefert die Reaktion von **153** mit **23** in Gegenwart von $K_2S_2O_8$ und 25 %iger NH_3 -Lösung bei 50 °C den Indofarbstoff **269** (als einziges Produkt) in 40 %iger Ausbeute. **269** wurde als dunkelrotes Pulver (Schmp. 199–200 °C) isoliert und vollständig charakterisiert. Hinsichtlich seines Lichtabsorptionsverhaltens liegt das längstwellige Absorptionsmaximum (in MeCN) bei 482 nm ($\epsilon_{\max} = 5400 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Analoge Bildungsmechanismen bzw. Chromophorstrukturen sind bei allen im Rahmen dieses Konzeptes untersuchten Entwickler-Kuppler-Kombinationen zu erwarten. In Abb. 100 sind beispielsweise die erwarteten Chromophore **270** bzw. **271** bei Verwendung von **24** bzw. **247** als Kuppler bei Kombination mit **153** (VI, X = O) als Entwickler veranschaulicht.

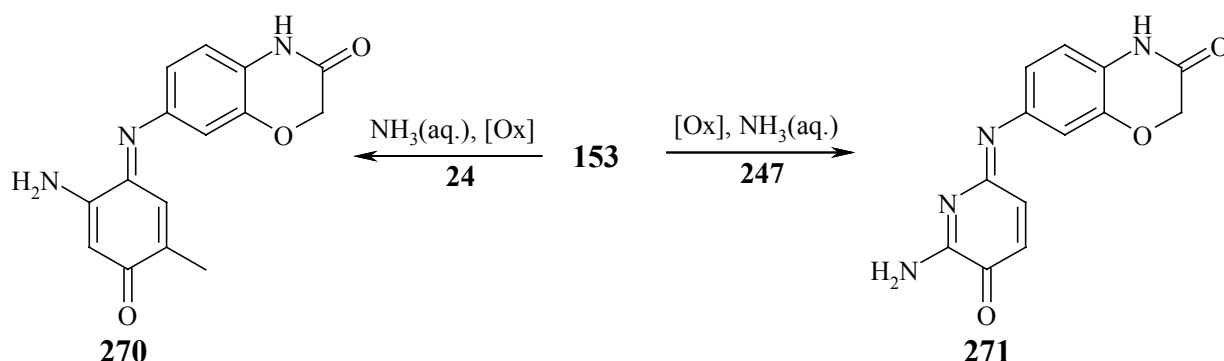


Abb. 100: Die resultierenden Chromophore im oxidativen Haarfärbeprozess aus **153** als Entwickler und **24** bzw. **247** als Kuppler.

Die aus **24** bzw. **247** und verschiedenen Entwicklerkomponenten gebildeten Farbstoffe, des Typs **270** bzw. **271**, absorbieren i. A. bei kürzeren Wellenlängen als die aus **23** gebildeten Farbstoffe des Typs **269** (vgl. die Tabellen 50–52). Bei **270** enthält das Chromophorsystem neben dem Basisdonator, der sekundären lactamischen Amino-Gruppe, einen zusätzlichen Donator, nämlich die primäre Amino-Gruppe. Der letztere vermindert erheblich die effektive Konjugation zwischen dem Basisdonator und dem Basisakzeptor, der Carbonyl-Gruppe (s. die Grenzstruktur **270a**), durch die eigene Konjugation mit der Carbonyl-Gruppe (s. die Grenzstruktur **270b**) und somit ruft er einen hypsochromen Effekt hervor.

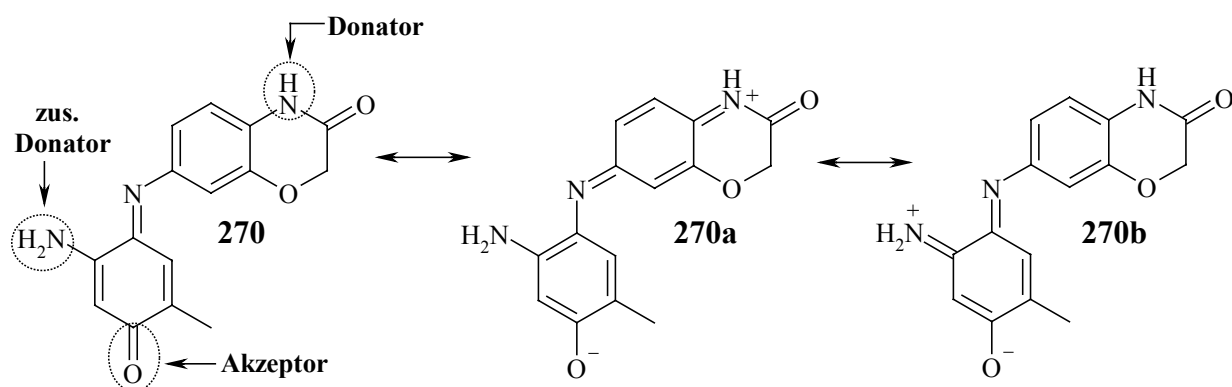


Abb. 101: Neutrale (links) und ladungstrennte (rechts) Grenzstrukturen des Chromophors **270**.

In **271** steht die primäre Amino-Gruppe nicht in Konjugation mit der Carbonyl-Gruppe, allerdings generiert sie durch Konjugation mit der Imino-Gruppe ein zweites, etwas kleineres, Donator-Akzeptor-System (s. Grenzstruktur **271b**). Dies "stört" wiederum das ausgedehnte push-pull-(Merocyanin-)System (s. Grenzstruktur **271a**) und bewirkt offensichtlich ebenfalls Hypsochromie (gegenüber **269**).

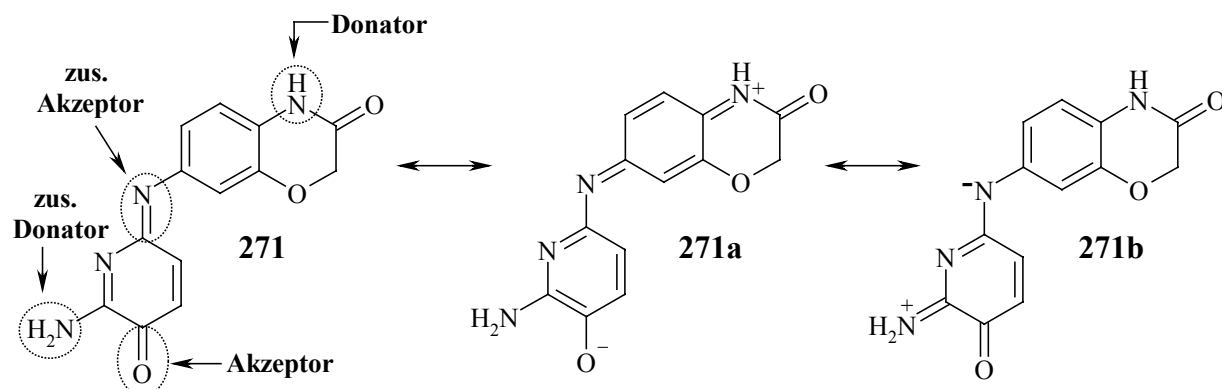


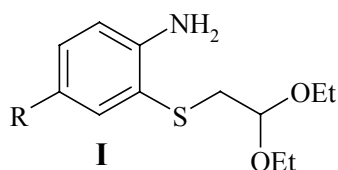
Abb. 102: Neutrale (links) und ladungstrennte (rechts) Grenzstrukturen des Chromophors **271**.

Abschließend bleibt noch anzumerken, dass die aus Heterocyclen **X**, **XI** und entsprechenden Kupplern gebildeten Farbstoffe gegenüber den auf Heterocyclen **VI**, **VII** basierenden Farbstoffen, infolge der Anwesenheit eines besseren Donators, nämlich einer basischeren Amino-Gruppe, im Chromophorsystem wesentlich längerwellig absorbieren (Verschiebung vom Rot- auf Violettblau-Bereich; vgl. Tabelle 50 mit Tabellen 51 und 52).

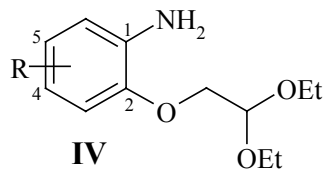
5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden drei anwendungsorientierte Konzepte erfolgreich verfolgt: Das Konzept der trichochromartigen Pigmente, das Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer und das *p*-Phenylendiamin-Konzept (das *p*-PD-Konzept). Im Rahmen dieser Konzepte wurden insgesamt vierundsechzig Zielverbindungen **I**, **IV**, **VI–XII** (X = O, S) synthetisiert und charakterisiert. Die spezifische Anwendbarkeit der Verbindungen als Inhaltsstoffe neuer Haarfärbesysteme wurde im Anschluss mittels Haarfärbeversuchen ermittelt.

Im Rahmen des Konzepts der trichochromartigen Pigmente gelang die Synthese und Bestimmung der Eigenschaften der 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline (*S*-Acetale) **93–101** (Struktur **I**) und ihrer Sauerstoff-Analoga, der 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline (*O*-Acetale) **125–132** (Struktur **IV**). Zu ihrer Herstellung wurden hauptsächlich mehrstufige Syntheserouten eingesetzt; die erzielten Gesamtausbeuten liegen im Bereich 9-79 %. Bei den *S*-Acetalen beruht das Synthesekonzept überwiegend auf der Hydrazinolyse der entsprechenden Benzothiazole und weiterer *S*-Alkylierung der *in situ* entstandenen *o*-Aminothiophenole. Die Synthese der *O*-Acetale startet meist von *o*-Nitrophenolen, welche an der Hydroxy-Gruppe alkyliert werden. Die isolierten Nitroacetale werden anschließend unter milden Bedingungen reduziert.



I	R
93	NO ₂
94	CF ₃
95	COOEt
96	CN
97	F
98	SMe
99	OMe
100	Me
101	NH ₂



IV	R
125	4-NO ₂
126	5-NO ₂
127	4-F
128	4-OMe
129	4-Me
130	4-CH ₂ OH
131	4-COOEt
132	5-COOEt

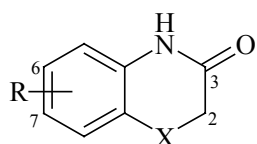
Die *S*- und *O*-Acetale liefern mit Luftsauerstoff im sauren Milieu die erwarteten naturähnlichen Blond- und Rottöne. Sehr gute Färbeergebnisse haben insbes. die *S*-Acetale ergeben. Dass sich hierbei trichochromartige Pigmente bilden, wurde durch parallel zu den Haarfärbetests durchgeführte Reaktionen gesichert.

Als die besten Chromophorvorstufen haben sich **93** und **100** erwiesen, welche in 69 %- bzw. 53 %iger Gesamtausbeute synthetisierbar sind. Erwähnenswerte Färbepotentiale haben auch die Vertreter **98**, **99** und aus der Reihe der *O*-Acetale **125**, **130** und **131** aufgewiesen.

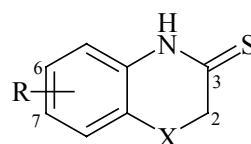
Die auf Basis von *S*- und *O*-Acetalen entwickelten Haarfärbesysteme stellen die ersten Haarfärbemittel auf Basis phäomelaninischer Pigmente dar, wobei die Entstehung der Chromophore (Oxidation) schon durch Luftsauerstoff stattfindet. Durch den Einsatz von Luftsauerstoff als Oxidationsmittel sind die neuen Haarfärbesysteme insbes. zum Färben ergrauter blonder bis rötlich-rotbrauner Haare geeignet.

Im Rahmen des Konzepts der phäomelaninartigen Vorläufer und des *p*-PD-Konzepts wurde eine Vielzahl an 1,4-Benzoxazin- und 1,4-Benzothiazin-Derivaten der allg. Strukturen **VI-XII** (X = O, S) synthetisiert und auf ihre Eigenschaften untersucht.

Zur Herstellung der 1,4-Benzoxazin-3-one **147–155** und 1,4-Benzothiazin-3-one **215**, **219**, **221** wurden sowohl bereits bekannte Vorschriften verarbeitet, als auch neue Syntheserouten erfolgreich erprobt. Die erzielten Gesamtausbeuten liegen im Bereich 20–92 %. Die 1,4-Benzoxazin-3-thione **157–162** und 1,4-Benzothiazin-3-thione **222**, **223** lassen sich durch Thionierung der entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-one und 1,4-Benzothiazin-3-one mittels allgemein verwendbarer Schwefelüberträger in überwiegend mäßigen Ausbeuten herstellen.



VI (X = O, S)



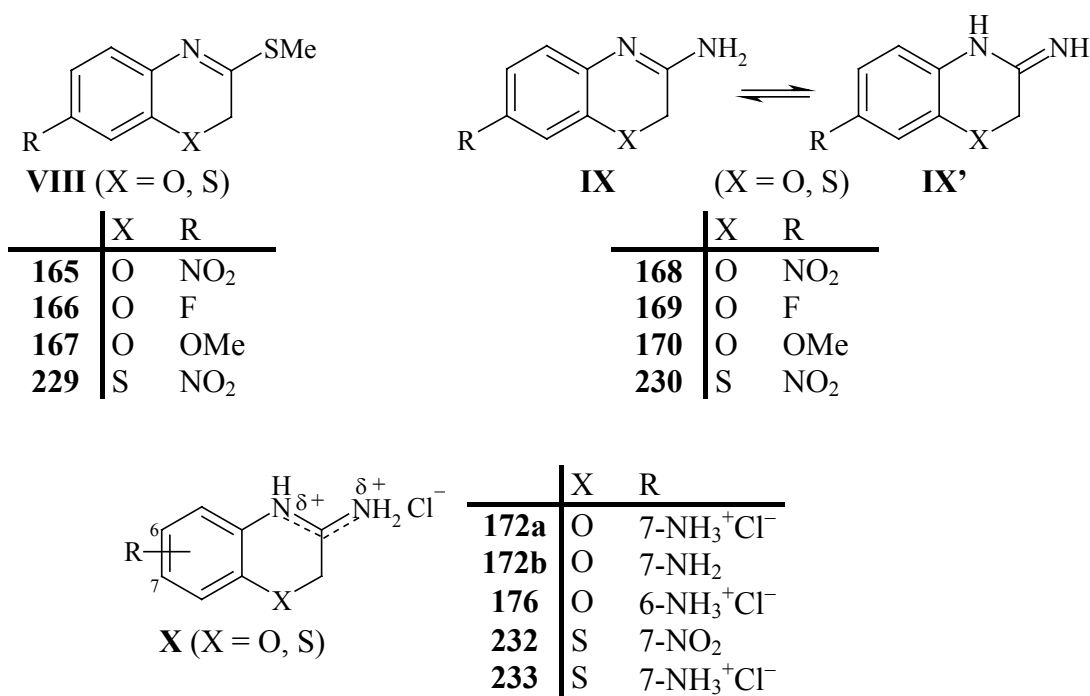
VII (X = O, S)

	X	R
147	O	7-NO ₂
148	O	6-NO ₂
149	O	7-COOEt
150	O	6-COOEt
151	O	7-F
152	O	7-OMe
153	O	7-NH ₂
154	O	6-NH ₂
215	S	7-NO ₂
219	S	6-NO ₂
221	S	7-NH ₂

	X	R
157	O	7-NO ₂
158	O	6-NO ₂
159	O	7-F
160	O	7-OMe
161	O	7-NH ₂
162	O	6-NH ₂
222	S	7-NO ₂
223	S	7-NH ₂

Die 3-Methylthio-1,4-benzoxazine **165–167** und das 3-Methylthio-1,4-benzothiazin **229** wurden glatt (Ausbeuten teilweise quantitativ) durch *S*-Methylierung mit MeI im basischen Milieu der entsprechenden 3-Thioxo-Derivate (s. o.) erhalten. Aus denselben Edukten sind die 3-Amino-1,4-benzoxazin-Derivate **168–170**, **172a,b** und das 3-Amino-1,4-benzothiazin **230**

in 52–99 % Ausbeuten zugänglich. Hierzu wurde ein Aminierungsverfahren mit Ammoniak (als 7 N-Lösung in Methanol) als Reagens angewandt. Das 3-Amino-1,4-benzoxazinium-Derivat **176** wurde über einen neuen Syntheseweg erhalten. Die entwickelte mehrstufige Synthese stellt eine deutlich besser zugängliche Syntheseroute zu Heterocyclen der allg. Strukturen **IX** und **X** (X = O) dar. Für die Herstellung der 3-Amino-1,4-benzothiazinium-Derivate **232** und **233** wurden ebenso neu entwickelte Darstellungswege angewandt.

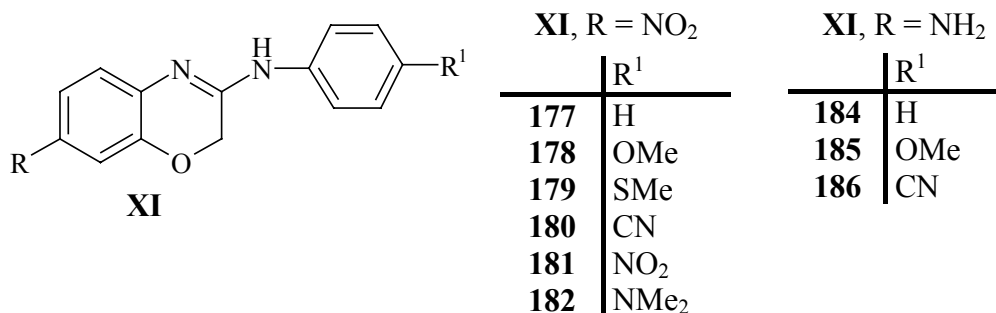


Die 3-Amino-Derivate (**IX**, X = O, S) stellen tautomere Verbindungen dar. In dieser Arbeit ist es gelungen, durch spektroskopische Untersuchungen eindeutige Beweise hinsichtlich des tautomeren Verhaltens der avisierten Heterocyclen vorzulegen. Dies gilt ebenfalls für die 3-Arylamino-1,4-benzoxazine **177–182** und **184–186**. Im Rahmen dieser Arbeit konnte im Fall des Vertreters **181** erstmals eine Röntgenstrukturanalyse für einen Heterocyclen solcher Struktur durchgeführt werden, die den Einfluss der Lösungsmittel auf das tautomere Verhalten der Verbindungen aufklärt. Anhand UV/Vis-spektroskopischer Analysen wurden Lösungsmittel- und Substituenteneinflüsse auf die Lichtabsorptionsverhalten der Heterocyclen **177–182** ermittelt.

177–182 lassen sich durch Kondensation des 7-Nitro-1,4-benzoxazin-3-ons (**147**) mit dem geeigneten Anilinderivat in Gegenwart von POBr₃ als Halogenierungsmittel (Eintopf-Synthese) in mäßigen bis guten Ausbeuten synthetisieren.

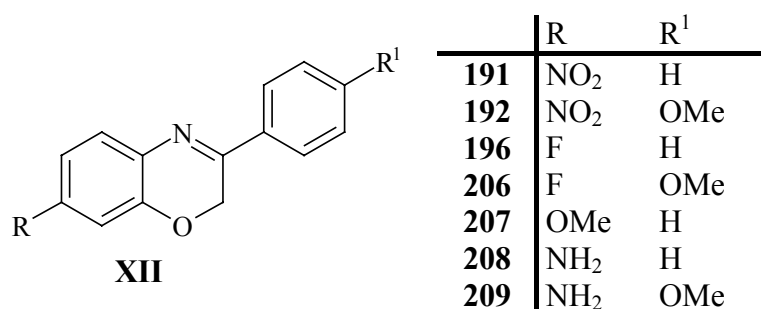
184–186 sind durch Reduktion der entsprechenden 3-Arylamino-7-nitro-1,4-benzoxazine **177**, **178** und **180** in guten Ausbeuten zugänglich. Hierzu wurde ein auf Pd-C (10 %) und NaBH₄

basierendes, für das 1,4-Benzoxazin-Gerüst besonders schonendes, heterogenkatalysiertes Transferreduktionsverfahren angewandt.



In der vorliegenden Arbeit wurden weiterhin die unbekannten Vertreter **191** und **192** durch die Ein-Topf-Reaktion des 2-Amino-5-nitrophenols (**110**) mit den geeigneten Bromphenacyl-Derivaten in einem Zweiphasensystem unter dem Einsatz von TBAHS als Phasentransferkatalysator in 40–62 % Ausbeuten erhalten. Die überraschende Bildung des 3-Hydroxyphenomorpholins **193** als Produkt (s. S. 124) liefern erstmals aussagekräftige mechanistische Beweise für die hierbei ablaufenden chemischen Umwandlungen.

Versuche, zur Synthese der 3-Aryl-1,4-benzoxazine **196**, **206**, **207** bereits bekannte Verfahren anzuwenden, schlug fehl oder führten zu unbefriedigenden Ergebnissen. Folglich wurde ein neuer mehrstufiger Darstellungsweg unter dem Einsatz von *o*-Aminophenolen als Ausgangsverbindungen entwickelt. Hierbei wird zuerst die Amino-Gruppe als *t*-Butylcarbammat geschützt; die *N*-BOC-geschützten *o*-Aminophenole werden nachfolgend mit den Bromphenacyl-Derivaten bei ihrer Hydroxy-Gruppe alkyliert. Anschließend wird die Schutzgruppe sauer abgespalten; die *in situ* entstandenen *o*-Aminophenoxyacetophenone gehen beim Zusatz von Alkalilösung innere Cyclisierung zu den 3-Aryl-1,4-benzoxazinen ein. Die 3-Aryl-1,4-benzoxazine **208** und **209** sind durch Reduktion der entsprechenden Nitro-Analoga **191** und **192** in mäßigen Ausbeuten zugänglich. Zudem ist im Rahmen dieser Arbeit gelungen, im Fall des Vertreters **207** eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen, die u. a. die Planarität der 3-Aryl-1,4-benzoxazine bestätigt.



Bei der Untersuchung der Vorläufer für die Eignung als Direktzieher im Rahmen des Konzepts der phäomelaninartigen Vorläufer zeigen einige Nitro-Vertreter aus den (o. a.) synthetisierten Derivaten hohes Potential als neuartige Direktfarbstoffe. Insbesondere haben sich 3-Arylamino-1,4-benzoxazin **178** und das 3-Amino-1,4-benzotiazin-Derivat **232** als hervorragende Direktzieher erwiesen. Beide Verbindungen rufen starke Färbungen im Gelbbereich ($\Delta E^* = 55\text{--}63$) bei hoher Waschechtheit hervor.

Bei der Untersuchung des Verhaltens der Vorläufer als Entwicklerkomponenten im Rahmen desselben Konzeptes wurde angestrebt, basierend auf dem oxidativen Verhalten ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ und H_2O_2) der Heterocyclen ($\text{R} \neq 7\text{-NH}_2$) in Gegenwart von konventionellen Nuancierern, neuartige oxidative Haarfärbesysteme zu entwickeln. Die hierbei erzielten Färbeergebnisse weisen auf die Tauglichkeit der avisierten Heterocyclen hin, als Chromophorvorstufen zu fungieren. Die entwickelten Haarfärbemittel liefern eine breite Palette von dunkelgelben bis dunkelbraunen Farbtönen von bemerkenswerter Farbbrillanz.

Im Rahmen des *p*-PD-Konzepts wurde auf das Vermögen der Heterocyclen **153**, **161**, **172a,b**, **221**, **223**, **233** und **184–186**, als oxidative Chromophorvorstufen in Kombination mit Kupplern zu fungieren, untersucht. Strukturell sind die o. a. Verbindungen als heterocyclische Derivate von *p*-Phenylendiamin (**1**) aufzufassen. Die erzielten Färbeergebnisse zeigen, dass die Mehrzahl der untersuchten Derivate hohe Eigenschaften als heterocyclische Entwickler aufweisen. Die oxidativen Ausfärbungen haben eine breite Palette von vielversprechenden Rot- und Violettblautönen ergeben. Zudem zeichnen sich die gebildeten (End)Indochromophore durch hohe Farbbrillanz und Waschechtheit aus. Als nennenswerter Vorteil der entwickelten oxidativen Haarfärbesysteme gegenüber den konventionellen Oxidationshaarfärbemitteln ist die Vermeidung von Nebenprodukten durch gezielte Chromophorbildung zu erwähnen. Dies wurde durch die Isolierung des (einzigen) Endchromophors bei der Kombination 1,4-Benzoxazin-3-on **153** als Entwickler und 1-Naphthol (**23**) als Kuppler, nämlich des unbekannten 1,4-Benzoxazin-Indofarbstoffs **269**, nachgewiesen.

Im Rahmen aller drei Konzepte wurde mittels Röntgenstrukturanalysen die für die Haargängigkeit der Verbindungen entscheidenden intramolekularen Atomabstände gemessen. Die ermittelten Werte bestätigen, dass die synthetisierten Verbindungen der allg. Strukturen **I**, **IV**, **VI–XII** ($\text{X} = \text{O}, \text{S}$) i. A. eine optimale Molekülgeometrie für das Eindringen ins Haar aufweisen.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf DC-Plastikfolien des Typs "Polygram SIL G/UV₂₅₄" [Schichtdicke 0.20 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator; Größe 40×80 mm; Art.-Nr.: 805021] der Fa. Macherey-Nagel & Co. (Düren) durchgeführt.

Flash-Chromatographie (FC) wurde mit geschlossenen Säulen mit Nadelventil für N₂-Stromregulierung durchgeführt. Als Füllmaterial wurde Kieselgel 60 F₂₅₄, Korngröße 40–63 µm; Art.-Nr.: 9385 (Merck, Darmstadt) verwendet.

Säulen-Filtration wurde mit geschlossenen Säulen mit Nadelventil für N₂-Stromregulierung durchgeführt. Als Füllmaterial wurde Kieselgel F₂₅₄, Korngröße 40–63 µm; Art.-Nr.: 9385 (Merck, Darmstadt) verwendet. Zur Aufarbeitung der Hydrierungsreaktionen wurde Celite 535, behandelt mit Na₂CO₃ (Fluka, Darmstadt) als Füllmaterial verwendet.

Massenspektren (MS) wurden auf FINNIGAN MAT 90 X, MAT TSQ 700, MAT 95 XL TRAP registriert. Als Ionisierungsmethode diente die EI-Technik (70 eV).

GC/MS-Analysen wurden zum größten Teil mit einem Hewlett Packard 5890A Gaschromatograph gekoppelt mit einem Triple Quadrupole Massenspektrometer des Typs FINNIGAN TSQ 700 (EI, 70 eV) durchgeführt. Die Kombination GC 6890 MSD 5973 der Fa. Hewlett Packard wurde ebenfalls verwendet.

IR-Spektren wurden entweder mit einem Nicolet DX-320 FT-IR-Spektrophotometer (KBr-Preßling, Film) oder mit einem Spektrophotometer vom Typ BRUKER TENSOR 27 (Diamant-ATR) aufgenommen. Für die Intensitäten der Absorptionsbanden wurden folgende Abkürzungen verwendet: vs (very strong), s (strong), m (medium), w (weak), vw (very weak).

UV/Vis-Spektren wurden entweder mit einem Hewlett Packard 8452A-Diode-Array-Spektrophotometer oder mit einem VARIAN CARY 100 Bio UV-Visible Spektrophotometer aufgenommen. Die Angabe der Extinktionskoeffizienten erfolgt im experimentellen Teil ohne Einheit: L·mol⁻¹·cm⁻¹; Abkürzung: sh (shoulder).

NMR-Spektren wurden mit einem Gerät des Typs BRUKER AC 200 F (¹H NMR mit 200.13 MHz, ¹³C NMR mit 50.32 MHz) oder BRUKER AM 400 bzw. BRUKER DRX 400 (¹H NMR mit 400.13 MHz, ¹³C NMR mit 100.61 MHz). Die ¹³C NMR-Spektren wurden ¹H-breitbandentkoppelt aufgenommen und die Spinmultiplizitäten mit Hilfe der

DEPT-135°-Technik bestimmt. Als Zweidimensionale Verfahren wurden CH-COSY- bzw. CH-COLOC-Experimente durchgeführt. Die Kreuzpeaksignale werden durch δ^{CHC} bzw. δ^{COL} wiedergegeben. Zur Strukturaufklärung wurden NOESY- und 1,1-ADEQUATE-Experimente durchgeführt.

Für die Signalmultiplizitäten gelten die folgenden Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multiplett), dd (Dublett eines Dubletts), dq (Dublett eines Quartetts), qd (Quartett eines Dubletts). Nicht vollständig aufgelöste Signale wurden in Anführungszeichen gesetzt; die zu erwartenden Spinsysteme wurden jedoch angegeben.

Bei AA'XX'-Systemen ist der Parameter N gemäß der Lit.^[113] als Summe zweier Kopplungskonstanten bestimmt.

Die ^1H NMR-Spektren vom Typ ABX_3 bei den Verbindungen **93–101**, **119–124** und **125–132** wurden als Spektren 1. Ordnung angenähert (eine iterative Auswertung mit dem Programm BRUKER WINDAISY im Falle der Verbindung **96** zeigte lediglich geringfügige Abweichungen).

Analytische Gaschromatographie wurde mit einem Dani 86.10 HT-Chromatograph mit einer ZB-1-Kapillarsäule (30 m×32 mm×0.25 μm) durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur des Typs BÜCHI 530 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Röntgenstrukturanalysen wurden mit einem BRUKER AXS SMART 1000 CCD-Diffraktometer mit LT-3 Tieftemperaturaufsatz durchgeführt. Dabei wurde Molybdän- K_{α} -Strahlung der Wellenlänge $\lambda = 71.073 \text{ pm}$ verwendet.

Elementaranalysen wurden am Institut für Pharmazeutische Chemie der TU-Braunschweig mit einem Gerät des Typs EA FLASH 1112 Series (CE Instrument) durchgeführt.

Allgemeines: Es wurde, falls nicht anders angegeben, in zuvor unter N_2 ausgeheizten Glasapparaturen, unter N_2 (Trocknung von N_2 über CaCl_2 und Sicapent) und Feuchtigkeitausschluß gearbeitet. Die Lösungsmittel wurden mittels Standardmethoden absolutiert. Für die Hydrierungsreaktionen wurde als Katalysator Raney 2800 Nickel (als 50 % Aufschlämmung im Wasser, Katalog-Nr. 22,167-8 der Fa. Aldrich) eingesetzt. Für das Trocknen der Produkte im Hochvakuum konnte der Kolbeninnendruck bis auf einen Druck von max. 0.1 mbar gesenkt werden.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1 Darstellung von 6-substituierten Benzothiazol-2-ylaminen

Die Synthese erfolgt in Anlehnung an JIMONET *et al.*^[48] 0.03 mol *p*-substituiertes Anilin und 4 Äquivalente KSCN werden in 45 mL Eisessig suspendiert. Nach 20 min Rühren bei Raumtemp. wird eine Lösung von 1 Äquivalent Br₂ in 20 mL Eisessig über 20 min zugetropft. Es wird anschließend 21–65 h bei Raumtemp. unter N₂ gerührt. Der Ansatz wird mit 600 mL kaltem H₂O verdünnt und dann mit 90 mL 28 %iger NH₃-Lösung versetzt, wobei üblicherweise ein gelb-orangefarbener Niederschlag ausfällt. Alternativ kann die wässrige Phase mit EA extrahiert werden. Die weitere Aufarbeitung und Reinigung der Feststoffe bzw. der organischen Extrakte sind den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

AAV 2 Darstellung von 6-substituierten Benzothiazolen (Methode A)

Die Synthese erfolgt nach TSURUOKA *et al.*^[46] Zu einer Lösung von 14–18 mmol (2.5–3.0 g) 6-substituiertem Benzothiazol-2-ylamin in 25–35 mL THF werden tropfenweise ca. 2.2 Äquivalente Isoamylnitrit gegeben und die erhaltene Mischung 2–7 h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit Eiswasser und EA versetzt, die abgetrennte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch FC des Rückstandes [SiO₂; *n*-Hexan/EA + 1 % Et₃N (v/v)] lassen sich die Produkte in reiner Form gewinnen.

AAV 3 Darstellung von 4-substituierten 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-anilinen (Syntheseweg I, Eintopfsynthese)

Hydrazinolyse von Benzothiazolen zur Darstellung von *o*-Aminothiophenolen (i) und deren weitere *in situ* Umwandlung zu 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-anilinen (ii)

i) Zu einer Lösung von 4.9 mmol 6-substituiertem Benzothiazol in 10–35 mL EtOH werden ca. 15 Äquivalente Hydrazinhydrat (Monohydrat, 98 %) gegeben und 12–18 h unter N₂ gerührt. Das Reaktionsgemisch wird *vorsichtig* im Vakuum möglichst zur Trockene eingengt (unter gutem Vakuum lässt sich der Überschuss vom Hydrazinhydrat nahezu vollständig entfernen).

ii) In Anlehnung an CHIOCCARA und NOVELLINO^[36a] wird der verbleibende Rückstand in 10–25 mL abs. DMSO aufgenommen und die erhaltene Lösung mit max. 1.8 Äquivalenten metallischem Na versetzt. Nach dem Auflösen der Na-Stücke werden ca. 0.6–1.0 Äquivalente BAD hinzugefügt und 30–50 min bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit H₂O und Et₂O versetzt, der organische Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. FC des verbleibenden Rückstandes [100 g SiO₂; *n*-Hexan/EA + 1 % Et₃N (v/v)] liefert die

gewünschten Produkte als von farblos bis orangefarbene Öle. Eine anschließende Trocknung der Öle im Hochvakuum ist meistens erforderlich.

AAV 5 Reduktion der Nitro-Derivate mit Pd-C 10 % und NaBH₄

Das Reduktionsverfahren erfolgt in Anlehnung an NEILSON *et al.*^[58] Pd-C 10 %* wird in 1–3 mL H₂O suspendiert (unter N₂) und hierzu werden ca. 3–6 Äquivalente NaBH₄ vollständig gelöst in 3–4 mL H₂O unter kräftigem Rühren gegeben. Die erhaltene Suspension wird dann mit einer Lösung der Nitro-Verbindung in 5–10 mL MeOH innerhalb von 15 min tropfenweise versetzt. Nach 1–2 h Rühren bei Raumtemp. unter N₂ (DC-Kontrolle), wird die Suspension filtriert, der Filtrerrückstand mit MeOH gewaschen, das erhaltene Filtrat mit ca. 30 mL H₂O versetzt und noch max. 1 h gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lösung wird mit EA extrahiert, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die weitere Aufarbeitung bzw. Reinigung sind den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

* Das eingesetzte Verhältnis Pd-C 10 % : Nitro-Verbindung ist stark abhängig von der Struktur der Nitro-Verbindung und ist den jeweiligen Vorschriften zu entnehmen (max.: 4 mol-% Katalysator); meistens führen größere Mengen vom Katalysator (als die bei den jeweiligen Vorschriften angeführten Mengen) zu geringeren Ausbeuten aufgrund teilweiser Zerstörung der Produkte.

AAV 6 Reduktion der Nitro-Derivate mit H₂/RANEY-Ni

Das Nitro-Derivat (max. 64 mmol) gelöst in 50–200 mL EtOH wird in Gegenwart von 0.15–1.50 g RANEY-Ni* mit H₂ (1–2 bar) bei Raumtemp. für 5–12 h hydriert. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator entfernt, indem man das Hydriersgemisch über eine Celite-Säule (ca. 15–20 g) filtriert und anschließend die Säule mehrfach mit EtOH wäscht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der verbleibende Rückstand durch FC [SiO₂; *n*-Hexan/EA + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Weitere Details zur Aufarbeitung bzw. Reinigung sind den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

* Das eingesetzte Verhältnis RANEY-Ni : Nitro-Derivat variiert abhängig von der Struktur der Nitro-Verbindung und ist den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

AAV 7 Aufbausynthese von 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-onen (Syntheseweg II)

Die mehrstufige Synthese erfolgt teils in Anlehnung an die Vorschrift von BOOHER *et al.*^[63a]

i) Herstellung von *o*-Chloracetamidophenolen

Eine auf 0 °C abgekühlte Mischung aus 4- oder 5-substituiertem *o*-Aminophenol und ca. 1 Äquivalent abs. Pyridin oder Triethylamin in 80–100 mL abs. CH₂Cl₂ wird langsam mit 1 Äquivalent Chloracetylchlorid versetzt und nach Erwärmung auf Raumtemp. für 2–36 h bei

dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit H₂O und CH₂Cl₂ versetzt, die abgetrennte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die weitere Aufarbeitung bzw. Reinigung sind den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

ii) Innere Cyclisierung der *o*-Chloracetamidophenole zu 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-onen

a) mit K₂CO₃ als Base

Eine Suspension eines entsprechend substituierten *o*-Chloracetamidophenols und 1.1–1.2 Äquivalente wasserfreies K₂CO₃ in 100 mL abs. Aceton wird 8–9 h zum Sieden erhitzt. Nach Abfiltrieren des Reaktionsgemisches wird das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Umkristallisation des Rückstandes aus *n*-Hexan/EA oder Filtration über eine SiO₂-Säule liefert die Produkte in reiner Form.

b) mit NaH als Base

Eine auf 0 °C abgekühlte Lösung eines entsprechend substituierten *o*-Chloracetamidophenols in 100–150 mL abs. MeCN wird mit 1.2 Äquivalenten NaH (60 %iger Dispersion in Mineralöl) versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemp. wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend für 2–2½ h zum Sieden erhitzt. Details zur Aufarbeitung bzw. Reinigung sind den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

AAV 8 Darstellung von 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thionen und 2*H*-1,4-Benzothiazin-3(4*H*)-thionen

Die Durchführung erfolgt in Anlehnung an SHRIDHAR *et al.*^[73a, b] Eine auf 0 °C abgekühlte Suspension von 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-on oder 2*H*-1,4-Benzothiazin-3-on und 1.0–1.3 Äquivalenten P₂S₅ in 10–80 mL Lösungsmittel* (1,4-Dioxan; MeCN; THF) wird langsam mit 1.0–1.3 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemp. wird die Suspension 1–5 d bei dieser Temperatur unter N₂ gerührt. Der im Vakuum eingeeengte Rückstand wird mit Eiswasser versetzt, mit EA oder CHCl₃ mehrfach ausgeschüttelt, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem verbleibenden Rückstand gewinnt man meistens mittels FC [SiO₂; *n*-Hexan/EA + 1 % Et₃N (v/v)] das Produkt in reiner Form.

* Die Ausbeuten schwanken mit dem verwendeten Lösungsmittel; das optimalste Solvent ist bei den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

AAV 9 Aufbausynthese von 3-Amino-2*H*-1,4-benzoxazinen (Syntheseweg I)

In Anlehnung an SHRIDHAR *et al.*^[73b] wird eine Suspension von 2*H*-1,4-Benzoxazin-3-thion in 10–25 mL methanolischer 7 N NH₃-Lösung (entspricht 58–67 Äquivalenten NH₃) für 3–5 d

ins Eisfach ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) gestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mehrfach mit H_2O gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Alternativ wird das Reaktionsgemisch mit MeOH verdünnt, vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt und der verbleibende Rückstand mit H_2O und EA versetzt. Die weitere Aufarbeitung der organischen Extrakte sind den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

AAV 10 Aufbausynthese von 3-Arylamino-7-nitro-2H-1,4-benzoxazinen

Die Herstellung erfolgt in Anlehnung an SASTRY und SHRIDHAR.^[86] Eine auf $0\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlte Suspension von 1.00 g (5.15 mmol) **147** und 2.20 g (7.7 mmol) POBr_3 in 30 mL abs. MeCN bzw. im Fall des Vertreters **182** von 1.00 g (5.15 mmol) **147** und 0.82 mL (7.8 mmol) POCl_3 in 50 mL abs. MeCN wird mit 1.1 mL (7.7 mmol) Triethylamin versetzt. Die Suspension wird zuerst 15 min bei $0\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ und noch weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt und danach das Anilinderivat (6.0–6.6 mmol) zugegeben. Es wird 20–24 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 15 min vorsichtig mit 30 mL 10 %iger NaOH-Lösung versetzt. Die erhaltene Suspension wird mit ges. NaCl-Lösung und H_2O verdünnt und mehrfach mit EA extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch FC [100g SiO_2 , Laufmittel: *n*-Hexan/EA + 1 % Et_3N (v/v), Präadsorption mit EA oder Aceton] gereinigt.

AAV 11 Aufbausynthese von 3-Aryl-2H-1,4-benzoxazinen (Syntheseweg III)

Durch Entschützen und anschließende intramolekulare Kondensation von *O*-*t*-Butyl-*N*-[2-(phenacyl-oxy)phenyl]-carbamaten

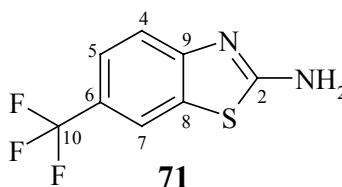
Eine Lösung des Carbamat-Derivats (max. 7 mmol) in bis zu max. 100 mL 5–6 N HCl in 2-Propanol wird 1–2 h unter N_2 zum Sieden erhitzt (bis keine CO_2 -Entwicklung mehr sichtbar ist). Die auf Raumtemp. abgekühlte Reaktionslösung wird innerhalb von 30 min bei $0\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise mit 2 N NaOH-Lösung bis zur Einstellung eines pH-Werts von 9–10 versetzt und anschließend noch 30 min bei Raumtemp. gerührt. Es sei darauf hingewiesen, dass die beiden Sequenzen möglichst unter N_2 durchgeführt werden sollen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mehrfach mit H_2O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Anschließend FC [SiO_2 ; *n*-Hexan/EA + 1 % Et_3N (v/v)] liefert die Produkte in reiner Form.

6.3 4-Substituierte 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline der allgemeinen Struktur I (93–101)

6.3.1 6-Substituierte Benzothiazol-2-ylamine (71–74)

6.3.1.1 6-(Trifluormethyl)-benzothiazol-2-ylamin (71)

Die Durchführung erfolgt nach **AAV 1** mit der dort beschriebenen Ansatzgröße (3.71 mL, 0.03 mol 4-(Trifluormethyl)-anilin). Es wird 21 h bei Raumtemp. unter N₂ gerührt. Dann wird mit 600 mL kaltem H₂O und mit 90 mL 28 %iger NH₃-Lösung versetzt, wobei ein gelb-orangefarbener Niederschlag ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert und mehrfach mit H₂O gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum, 5.57 g (0.026 mol, 87 %) DC-einheitliches **71**, Schmp. 114–115 °C (Lit.^[48]: Schmp. 122 °C; keine Angaben zur Ausbeute).



¹H NMR (200.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8.09 (dd, nicht vollständig aufgelöst, 1 H, 4-H), 7.88 (s, 2 H, NH₂), 7.71–7.48 (m, 2 H, 5-H, 7-H).

¹³C NMR (50.3 MHz, [D₆]DMSO): δ = 117.6 (d, C-4), 118.7 (d, $|^3J_{(C,F)}|$ = 4.3 Hz, C-7), 121.1 (s, $|^2J_{(C,F)}|$ = 31.2 Hz, C-6), 122.3 (s, C-8), 122.7 (d, $|^3J_{(C,F)}|$ = 3.8 Hz, C-5), 129.7 (s, $|^1J_{(C,F)}|$ = 201 Hz, C-10), 156.0 (s, C-9), 169.5 (s, C-2).

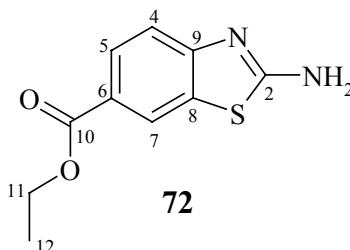
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 218 (100) [M⁺], 199 (8) [M⁺–F], 191 (19) [M⁺–HCN], 171 (18), 164 (25), 149 (8) [M⁺–CF₃], 69 (7) [CF₃⁺].

C₈H₅F₃N₂S (218.20)

6.3.1.2 2-Amino-benzothiazol-6-carbonsäureethylester (72)

Die Durchführung erfolgt nach **AAV 1** mit der dort beschriebenen Ansatzgröße (4.95 g, 0.03 mol 4-Amino-benzoesäureethylester). Es wird 65 h bei Raumtemp. unter N₂ gerührt. Nach Zugabe von 90 mL 28 %iger NH₃-Lösung fällt ein gelber Niederschlag aus. Der Feststoff wird abfiltriert, nach Trocknung im Exsikkator (über P₄O₁₀) in 400 mL H₂O aufgenommen und mit EA extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Na₂SO₄ getrocknet und abdestilliert, wobei das Produkt teilweise ausfällt. Es wird abfiltriert und das Filtrat zur

Trockene eingedampft. Aus dem erhaltenen Rückstand lässt sich **72** mittels Umkristallisation aus EA gewinnen. Insgesamt erhält man 4.88 g (0.022 mmol, 73 %) eines gelben Pulvers vom Schmp. 235–236 °C (Lit.^[48]: Schmp. 243 °C; keine Angaben zur Ausbeute).



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.30 (t, $^3J_{12,11}$ = 7.1 Hz, 3 H, 12-H), 4.28 (q, $^3J_{11,12}$ = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 7.38 (d, $^3J_{4,5}$ = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.82 (dd, $^3J_{5,4}$ = 8.4 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.89 (s, breit, 2 H, NH₂), 8.27 (d, $^4J_{7,5}$ = 1.7 Hz, 1 H, 7-H).

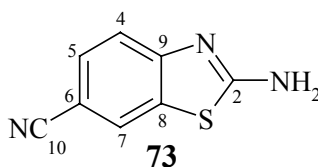
¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 14.5 (q, C-12), 60.7 (t, C-11), 117.3 (d, 7.38^{CHC}, C-4), 122.3 (s, C-6), 122.7 (d, 8.27^{CHC}, C-7), 127.4 (d, 7.82^{CHC}, C-5), 131.3 (s, C-8), 156.9 (s, C-9), 166.0 (s, 4.28^{COL}, C-10), 170.0 (s, C-2).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 222 (96) [M⁺], 194 (20) [M⁺–C₂H₄], 177 (100) [M⁺–OC₂H₅], 149 (21) [M⁺–COOEt], 122 (20) [M⁺–COOEt,–HCN].

C₁₀H₁₀N₂O₂S (222.27): ber. C 54.04, H 4.53, N 12.60, S 14.43; gef. C 53.71, H 4.57, N 12.44, S 14.26.

6.3.1.3 2-Amino-benzothiazol-6-carbonitril (**73**)

Die Durchführung erfolgt nach **AAV 1** mit Mengen von 4.0 g (0.034 mol) 4-Aminobenzonitril, 8.23 g (0.102 mol) NaSCN in 50 mL Eisessig und 2.1 mL (0.041 mol) Br₂ in 25 mL Eisessig. Es wird für 24 h bei Raumtemp. unter N₂ gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser und 28 %iger NH₃-Lösung wird mit EA extrahiert, der organische Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. FC des Rückstandes [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 2 : 5 + 1 % Et₃N (v/v)] ergibt 2.55 g (0.0146 mmol, 43 %) eines gelblichen Pulvers vom Schmp. 198 °C (Lit.^[48]: Schmp. 207 °C; keine Angaben über Ausbeute).



^1H NMR (200.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.40 (d, $^3J_{4,5}$ = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.60 (dd, $^3J_{5,4}$ = 8.4 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.7 Hz, 1 H, 5-H), 8.04 (s, 2 H, NH_2), 8.16 (d, $^4J_{7,5}$ = 1.6 Hz, 1 H, 7-H).

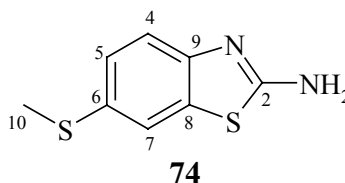
^{13}C NMR (50.3 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 102.2 (s, C-6), 118.0 (d, C-4), 120.0 (s, C-10), 125.4 (d, C-7), 129.8 (d, C-5), 131.9 (s, C-8), 156.6 (s, C-9), 170.2 (s, C-2).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 175 (100) $[\text{M}^+]$, 148 (37) $[\text{M}^+ - \text{HCN}]$, 121 (38) $[\text{M}^+ - 2 \times \text{HCN}]$.

$\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{S}$ (175.21)

6.3.1.4 6-(Methylmercapto)-benzothiazol-2-ylamin (74)

Die Herstellung erfolgt unter Abweichungen nach AAV 1. 4.8 g (0.035 mol) 4-(Methylmercapto)-anilin und 14.7 g (0.15 mol) KSCN werden in 70 mL Eisessig suspendiert. Nach 20 min Rühren bei Raumtemp. wird eine Lösung von 1.9 mL (0.038 mol) Br_2 in 25 mL Eisessig über 20 min zugetropft. Anschließend wird 24 h bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Der Ansatz wird zur Aufarbeitung mit 400 mL kaltem H_2O verdünnt und dann mit 2 N NaOH bis zur Einstellung eines neutralen pH-Werts versetzt. Die organische Phase wird mit EA extrahiert, der organische Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, wobei ein grün-gelber Niederschlag ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert und mehrfach mit H_2O gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum: 4.03 g (0.021 mol, 60 %) DC-einheitliches **74**, Schmp. 146–148 °C (Lit.^[114]: 150–151 °C).



^1H NMR (200.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 2.45 (s, 3 H, 10-H), 7.15 (dd, $^3J_{5,4}$ = 8.3 Hz, $^4J_{5,7}$ = 1.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.27 (d, $^3J_{4,5}$ = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.49 (s, 2 H, NH_2), 7.64 (d, $^4J_{7,5}$ = 1.8 Hz, 1 H, 7-H).

^{13}C NMR (50.3 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 16.9 (q, C-10), 118.1 (d, C-5), 120.0 (d, C-4), 125.7 (d, C-7), 129.2* (s, C-8), 132.3* (s, C-6), 151.2 (s, C-9), 166.5 (s, C-2).

* Die Signale können auch vertauscht sein.

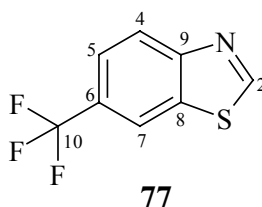
MS (EI, 70eV): m/z (%) = 196 (96) $[\text{M}^+]$, 181 (100) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 154 (28) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{HCN}]$.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2$ (196.30)

6.3.2 6-Substituierte Benzothiazole (77–83)

6.3.2.1 6-(Trifluormethyl)-benzothiazol (77)

Statt des bei MYLARI *et al.*^[44] beschriebenen Synthesewegs erfolgt die Herstellung nach **AAV 2**. Zu einer Lösung von 3.0 g (13.76 mmol) **71** in 25 mL THF wird tropfenweise 4.1 mL (30.45 mmol) Isoamylnitrit gegeben und für 5 h zum Sieden erhitzt. Der nach Aufarbeitung (gemäß **AAV 2**) erhaltene Rückstand wird durch FC [200 g SiO₂; graduiert mit *n*-Hexan : EA = 7 : 1 + 1 % Et₃N (v/v) und anschließend mit *n*-Hexan/EA = 5 : 1] gereinigt. Man erhält 1.76 g (8.67 mmol, 63 %) eines gelben Pulvers vom Schmp. 38–39 °C (Lit.^[44]: Schmp. 42 °C; 74 % Ausbeute). Da sich in der Literatur^[44] außer dem Schmp. und dem ¹H NMR-Spektrum keine weiteren analytischen Daten befinden, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung von **77**.



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (dd, 1 H, 5-H), 8.16–8.21 (m, 2 H, 4-H, 7-H), 9.1 (s, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 119.7* (d, $|^3J_{(C,F)}|$ = 4.3 Hz, C-7), 123.2* (d, $|^3J_{(C,F)}|$ = 3.8 Hz, C-5), 124.08 (s, $|^1J_{(C,F)}|$ = 272.4 Hz, C-10), 124.1 (d, C-4), 127.9 (s, $|^2J_{(C,F)}|$ = 31.6 Hz, C-6), 133.9* (s, C-8), 155.1* (s, schwach, C-9), 156.8 (d, 9.1^{CHC}, C-2).

* Zuordnung durch Vergleich mit **80**.

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 203 (100) [M⁺], 184 (18) [M⁺–F], 176 (13) [M⁺–HCN], 157 (26) [M⁺–HCN,–F], 132 (19), 69 (20) [CF₃⁺].

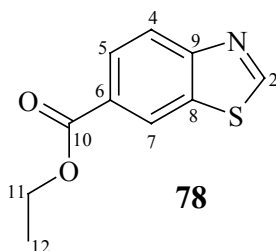
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3099 cm^{–1}, 3074, 3059 (m, C–H, aromat.), 1477 (m), 1408 (m), 1323 (vs, C–F), 1295 (s), 1168 (s), 1131 (s), 1083 (s), 824 (s, zwei benachb. aromat. C–H).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 252 nm (6400), 288 (2600), 298 (2300) [CHCl₃].

C₈H₄F₃NS (203.19): ber. C 47.29, H 1.98, N 6.89, S 15.78; gef. C 47.44, H 1.92, N 6.74, S 15.24.

6.3.2.2 Benzothiazol-6-carbonsäureethylester (78) (durch Methode B)

Die Synthese erfolgt in Anlehnung an MYLARI *et al.*^[44] 3.5 g (16 mmol) **72** wird in 110 mL 85 %iger H₃PO₄ gelöst. Man kühlt die erhaltene Lösung auf –8 °C ab und versetzt sie langsam mit einer konz. wässrigen NaNO₂-Lösung (6.70 g, 97 mmol NaNO₂ in 5 mL H₂O), so dass die Temperatur nicht über –4 °C ansteigt. Der erhaltene dicke Sirup wird zu auf 0 °C vorgekühlter 53 mL (49 mmol) 50 %iger H₃PO₂ unter starkem Rühren langsam hinzugefügt. Der Ansatz wird noch 30 min kalt aufbewahrt und danach innerhalb von 1 h auf Raumtemp. erwärmt. Zur Aufarbeitung wird mit Eiswasser versetzt und vorsichtig mit festem Na₂CO₃ neutralisiert. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit CHCl₃, wird der organische Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. FC des Rückstandes (200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 3 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] und anschließende Trocknung im Hochvakuum liefern 2.24 g (10.8 mmol, 68 %) eines leicht orangefarbenen körnigen Pulvers vom Schmp. 60–61 °C (Lit.^[49]: Schmp. 61–62 °C).



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, ³J_{12,11} = 7.2 Hz, 3 H, 12-H), 4.34 (q, ³J_{11,12} = 7.1 Hz, 2 H, 11-H), 8.06–8.12 (ABX, 2 H, 4-H, 5-H), 8.60–8.12 (ABX, nicht vollständig aufgelöst 1 H, 7-H), 9.06 (s, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (q, C-12), 61.2 (t, C-11), 123.2* (d, C-4), 124.0* (d, C-7), 127.2* (d, C-5), 127.7 (s, C-6), 133.6 (s, C-8), 155.9 (s, C-9), 157.1 (s, 9.06^{CHC}, C-2), 165.9 (s, C-10).

* Zuordnung nach Lit.^[50]

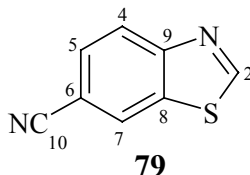
MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 207 (46) [M⁺], 179 (30) [M⁺–C₂H₄], 162 (100) [M⁺–OC₂H₅], 134 (30) [M⁺–COOEt], 107 (8) [M⁺–COOEt,–HCN].

C₁₀H₉NO₂S (207.25)

6.3.2.3 Benzothiazol-6-carbonitril (79)

Nach **AAV 2** wird 2.55 g (14.4 mmol) **73** in 25 mL THF gelöst, mit 4.3 mL (32 mmol) Isoamylnitrit versetzt und 5 h zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß **AAV 2**.

Durch anschließende FC [200 g SiO₂; gradiert mit *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et₃N (v/v) und anschließend mit *n*-Hexan : EA = 1 : 1] erhält man 1.32 g (8.25 mmol, 57 %; Lit.^[46]: 51 %) eines gelblichen Pulvers, Schmp. 132 °C (Lit.^[46]: Schmp. 137–138 °C).



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]Aceton): δ = 7.78 (dd, ³*J*_{5,4} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{5,7} = 1.7 Hz, 1 H, 5-H), 8.13 (d, ³*J*_{4,5} = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.55 (d, ⁴*J*_{7,5} = 1.3 Hz, 1 H, 7-H), 9.42 (s, 1 H, 2-H).

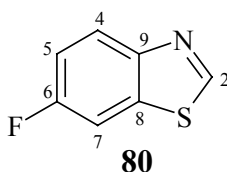
¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]Aceton): δ = 109.7 (s, C-6), 119.2 (s, C-10), 125.1 (d, 8.13^{CHC}, C-4), 128.4 (d, 8.55^{CHC}, C-7), 130.0 (d, 7.78^{CHC}, C-5), 135.6 (s, C-8), 156.7 (s, C-9), 160.4 (d, 9.42^{CHC}, C-2).

MS (EI, 70eV): *m/z* (%) = 160 (100) [M⁺], 133 (8) [M⁺–HCN], 106 (2) [M⁺–2×HCN].

C₈H₄N₂S (160.20)

6.3.2.4 6-Fluorbenzothiazol (80)

Nach **AAV 2** wird 3.0 g (17.85 mmol) **68** in 30 mL THF gelöst, mit 5.3 mL (39.47 mmol) Isoamylnitrit versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß **AAV 2**. Nach FC des erhaltenen Rückstandes [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 4 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] und Trocknung im Hochvakuum erhält man 1.97 g (12.87 mmol, 72 %; Lit.^[46]: 77 %) eines glänzenden schwach gelben Pulvers, Schmp. 59 °C (Lit.^[50]: Schmp. 55–56 °C).



¹H NMR (200.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.20–7.30 (m, |³*J*_(H,F)| = 8.9 Hz, ⁴*J*_{5,7} = 2.6 Hz, ³*J*_{5,6} = 8.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.62 (dd, ³*J*_{7,5} = 2.6 Hz, |³*J*_(H,F)| = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.07 (dd, ³*J*_{4,5} = 8.9 Hz, |⁴*J*_(H,F)| = 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.94 (s, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 107.9* (d, |²*J*_(C,F)| = 26.8 Hz, C-7), 115.0* (d, |²*J*_(C,F)| = 24.9 Hz, C-5), 124.5 (d, |³*J*_(C,F)| = 9.5 Hz, C-4), 134.8 (s, |³*J*_(C,F)| = 11.4 Hz, C-8), 150.0 (s, |⁴*J*_(C,F)| = 1.6 Hz, C-9), 153.5 (d, |⁵*J*_(C,F)| = 3.3 Hz, C-2), 160.8 (s, |¹*J*_(C,F)| = 246.1 Hz, C-6).

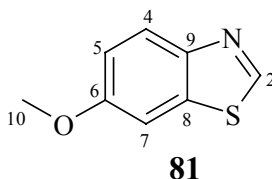
* Zuordnung nach Lit.^[50]

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 153 (100) [M^+], 133 (14) [$M^+ - HF$], 126 (41) [$M^+ - HCN$].

C₇H₄FNS (153.18)

6.3.2.5 6-Methoxybenzothiazol (**81**)

Nach **AAV 2** wird 3.21 g (17.85 mmol) **69** in 30 mL THF gelöst, mit 5.3 mL (39.47 mmol) Isoamylnitrit versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Die rotgefärbte Reaktionslösung wird gemäß **AAV 2** aufgearbeitet. Durch Sublimation des erhaltenen Rückstands (55–60 °C / 0.5–1.0 mbar) erhält man 1.85 g (11.2 mmol, 63 %) **81** als farblose Nadeln vom Schmp. 65–66 °C (Lit.^[51]: 69.5–71 °C). Erfolgt die Reinigung des o.a. Rückstandes mittels FC [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 5 : 2 + 1 % Et₃N (v/v)], erhält man **81** in 82 %iger Ausbeute (2.43 g, 14.7 mmol) als schwach gelbliches Öl, welches nach vollständigem Entfernen des Lösungsmittels im Hochvakuum fest wird. (Schmp. wie oben).



¹H NMR (200.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.83 (s, 3 H, 10-H), 7.12 (dd, ³ $J_{5,4}$ = 8.9 Hz, ⁴ $J_{5,7}$ = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.73 (d, ⁴ $J_{7,5}$ = 2.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.96 (d, ³ $J_{4,5}$ = 8.9 Hz, 1 H, 4-H), 9.19 (s, 1 H, 2-H).

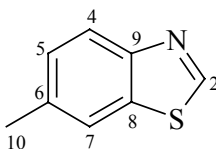
¹³C NMR (50.3 MHz, [D₆]DMSO): δ = 55.9 (q, C-10), 104.9 (d, C-7), 115.8 (d, C-5), 123.6 (d, C-4), 135.2 (s, C-8), 147.7 (s, C-9), 153.5 (d, C-2), 157.7 (s, C-6).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 165 (100) [M^+], 150 (50) [$M^+ - CH_3$], 122 (23), 95 (15).

C₈H₇NOS (165.22)

6.3.2.6 6-Methylbenzothiazol (**82**)

Nach **AAV 2** wird 3.0 g (18.29 mmol) **70** in 35 mL THF gelöst, mit 5.5 mL (40.96 mmol) Isoamylnitrit versetzt und 7 h zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß **AAV 2**. Der resultierende Rückstand wird durch FC [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 8 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt: 2.29 g (15.37 mmol, 84 %), orangefarbenen Öls (Lit.^[45] (Methode B): 30 % Ausbeute).

**82**

^1H NMR (200.1 MHz, CDCl_3): δ = 2.47 (s, 3 H, 10-H), 7.30 (dd, $^3J_{5,4} = 8.3$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.71 (d, $^4J_{7,5} = 1.4$ Hz, 1 H, 7-H), 7.99 (d, $^3J_{4,5} = 8.4$ Hz, 1 H, 4-H), 8.87 (s, 1 H, 2-H).

^{13}C NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 21.5 (q, C-10), 121.5* (d, C-7), 123.0* (d, C-4), 127.8* (d, C-5), 133.9* (s, C-8), 135.6* (s, C-6), 151.4 (s, C-9), 152.8 (d, C-2).

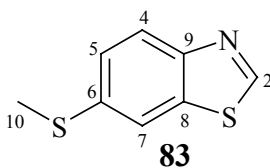
* Zuordnung nach Lit.^[50]

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 149 (100) [M^+], 148 (78) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 121 (37) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{CN}$].

$\text{C}_8\text{H}_7\text{NS}$ (149.215)

6.3.2.7 6-(Methylmercapto)-benzothiazol (83)

Nach **AAV 2** wird 3.52 g (17.93 mmol) **74** in 35 mL THF gelöst, mit 5.5 mL (40.96 mmol) Isoamylnitrit versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß **AAV 2**. Nach FC des erhaltenen Rückstands [200 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 5 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] und anschließender Trocknung im Hochvakuum erhält man 2.25 g (12.41 mmol, 69 %; Lit.^[46]: 47 %) eines gelb-orangefarbenen Öls. Da in Literatur außer dem ^1H NMR-Spektrum keine analytischen Daten angegeben sind, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung von **83**.

**83**

^1H NMR (200.1 MHz, CDCl_3): δ = 2.54 (s, 3 H, 10-H), 7.41 (dd, $^3J_{5,4} = 8.6$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.9$ Hz, 1 H, 5-H), 7.78 (d, $^4J_{7,5} = 1.9$ Hz, 1 H, 7-H), 8.01 (d, $^3J_{4,5} = 8.6$ Hz, 1 H, 4-H), 8.89 (s, 1 H, 2-H).

^{13}C NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 16.5 (q, C-10), 118.9 (d, C-5), 123.5 (d, C-4), 125.8 (d, C-7), 134.8* (s, C-8), 136.5* (s, C-6), 151.2 (s, C-9), 152.9 (d, C-2).

* Die Signale können auch vertauscht sein.

MS (GS MS): m/z (%) = 181 (100) [M^+], 166 (43) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 139 (19) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3, -\text{HCN}$].

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3055 cm^{-1} , (w, C–H, aromat.), 2916 (w), 1585 (m, C=N), 1538 (m), 1461 (s), 1427 (s), 1389 (s), 880 (m), 806 (s, zwei benachb. aromat. C–H).

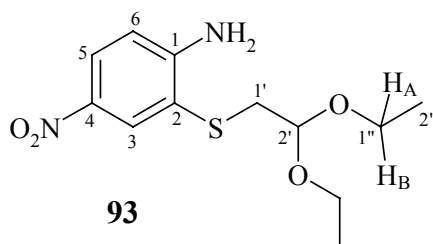
UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 224 nm (18900), 246 (sh, 8400), 268 (breit, 11200) [MeCN].

C₈H₇NS₂ (181.28): ber. C 53.01, H 3.89, N 7.73, S 35.38; gef. C 53.31, H 3.90, N 8.30, S 35.78.

6.3.3 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-aniline (93–101)

6.3.3.1 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-4-nitroanilin (93)

Die Reaktionsdurchführung, Aufarbeitung und Reinigung erfolgen unter Abweichungen^[42] gemäß **AAV 3**. Eine Lösung von 2.80 g (15.5 mmol) Benzothiazol **76** in 30 mL EtOH wird mit 30 mL (630 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 12 h unter N₂ gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum möglichst zur Trockene eingeeengt und der erhaltene ölige Rückstand, nach 30 min Trocknen im Hochvakuum, in 10 mL abs. DMSO aufgenommen. Dann wird 0.28 g (12.2 mmol) metallisches Na zugegeben und nach dem Auflösen der Na-Stücke 1.80 mL (12 mmol) BAD hinzugefügt. Nach 21 h Rühren bei Raumtemp. wird der Ansatz gemäß **AAV 3** aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt durch FC [100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 1 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)]. Man erhält 3.08 g (10.75 mmol, 69 % bezogen auf **76**) **93** als ein orangefarbenes Öl, welches nach 3–4 wöch. Stehen im Kühlschrank fest wird (Schmp.: 38–39 °C).



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 2.87 (d, $^3J_{1',2'} = 5.3$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.44 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.57 (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.51 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 5.59 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.67 (d, $^3J_{6,5} = 9.0$ Hz, 1 H, 6-H), 7.89 (dd, $^3J_{5,6} = 9.0$ Hz, $^4J_{5,3} = 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 8.25 (d, $^4J_{3,5} = 2.6$ Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 14.7 (q, C-2''), 37.7 (t, 2.87^{CHC}, C-1'), 61.9 (t, C-1''), 101.1 (d, 4.51^{CHC}, C-2'), 112.8 (d, 6.67^{CHC}, C-6), 116.3 (s, 2.87^{COL}, C-2), 125.9 (d, 7.89^{CHC}, C-5), 132.2 (d, 8.25^{CHC}, C-3), 137.3 (s, C-4), 152.2 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 286 (26) [M^+], 195 (24) [$\text{M}^+ - \text{NO}_2 - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$], 169 (17), 103 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$], 75 (54) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+$], 47 (47) [$\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+$].

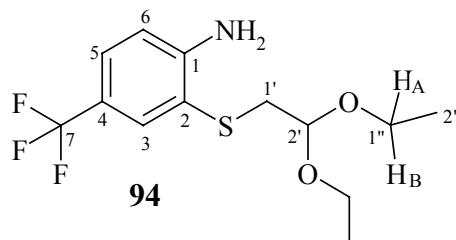
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3418 cm^{-1} , 3336, 3240, 3222 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 1619 (m), 1589 (m), 1572 (m, N=O), 1492 (m), 1328 (vs, N=O), 1314 (vs), 1257 (s), 1126 (s, C-O, Ether), 1054 (s, C-O, Ether), 830 (m), 642 (m, C-S).

UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 202 nm (19500), 214 (sh, 14100), 226 (sh, 7900), 234 (sh, 7200), 248 (sh, 5100), 278 (4400), 326 (sh, 6400), 336 (sh, 8100), 366 (13900), 400 (sh, 5500) [MeCN].

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (286.35): ber. C 50.33, H 6.34, N 9.78, S 11.20; gef. C 50.38, H 6.40, N 9.83, S 11.22.

6.3.3.2 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-4-(trifluormethyl)-anilin (**94**)

Gemäß **AAV 3** wird eine Lösung von 1.0 g (4.9 mmol) Benzothiazol **77** in 10 mL EtOH mit 3.5 mL (73.5 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 12 h unter N_2 gerührt. Der im Vakuum eingegangene Rückstand wird in 10 mL abs. DMSO aufgenommen und die erhaltene Lösung mit 0.1 g (4.3 mmol) metallischem Na versetzt. Nach dem Auflösen der Na-Stücke wird 0.44 mL (2.9 mmol) BAD hinzugefügt. Der Ansatz wird nach 40 min Rühren bei Raumtemp. gemäß **AAV 3** aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt durch FC [100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 5 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)]: 0.72 g (2.33 mmol, 48 % bezogen auf **77**) **94**, gelbliches Öl.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 2.97 (d, $^3J_{1',2'} = 5.5$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.55 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB,2''}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.67 (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA,2''}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.60 (t, $^3J_{2',1'} = 5.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 4.82 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.76 (d, $^3J_{6,5} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.37 (dd, $^3J_{5,6} = 8.4$ Hz, $^4J_{5,3} = 1.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.72 (d, $^4J_{3,5} = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 15.1 (q, C-2''), 37.9 (t, 2.97^{CHC} , C-1'), 61.8 (t, C-1''), 101.1 (d, 4.60^{CHC} , C-2'), 114.1 (d, 6.76^{CHC} , C-6), 117.2 (s, 2.97^{COL} , C-2), 119.9 (s, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 32.9$ Hz, C-4), 124.4 (s, schwach, $|^1J_{(\text{C},\text{F})}| = 270.7$ Hz, C-7), 127.0 (d, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 3.6$ Hz, C-5), 133.4 (d, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 3.9$ Hz, C-3), 151.2 (s, C-1).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 309 (25) $[\text{M}^+]$, 218 (42) $[\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5, -\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]$, 192 (41), 148 (14), 103 (100) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5]$, 75 (42) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+]$, 47 (28) $[\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+]$.

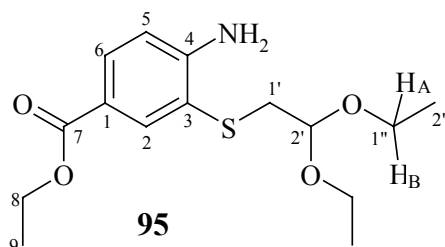
FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3463 cm^{-1} , 3354 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3213 (w), 2979, 2933, 2899, 2885 (m, C-H, aliph.), 1619 (s), 1327 (vs, C-F), 1262 (s), 1149, 1114 (s, vs, C-O, Ether), 824 (m), 702 (m, C-S).

UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 210 nm (25300), 248 (10400), 258 (sh, 10100), 290 (sh, 2300), 308 (3800), 314 (sh, 3400), 326 (sh, 1400) [EtOH].

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (309.35): ber. C 50.47, H 5.86, N 4.53; gef. C 50.33, H 5.89, N 4.79.

6.3.3.3 4-Amino-3-[(2,2-diethoxy-ethyl)thio]-benzoesäureethylester (**95**)

Nach **AAV 3** wird 1.01 g (4.9 mmol) Benzothiazol **78** in 15 mL EtOH gelöst, mit 3.5 mL (73.5 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 18 h unter N_2 gerührt. Der im Vakuum nahezu zur Trockene eingegangene Rückstand wird in 15 mL abs. DMSO aufgenommen und mit 0.15 g (6.5 mmol) metallischem Na versetzt. Nach dem Auflösen der Na-Stücke wird 0.59 mL (3.93 mmol) BAD zugegeben und weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß **AAV 3**. Anschließende FC [100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 5 : 2 + 1 % Et_3N (v/v)] liefert analysenreines **95** als farbloses Öl, 0.53 g (1.69 mmol, 35 % bezogen auf **78**).



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 1.38 (t, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 9-H), 2.95 (d, $^3J_{1',2'} = 5.5$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.53 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.66 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.34 (q, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, 2 H, 8-H), 4.57 (t, $^3J_{2',1'} = 5.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 4.97 (s, breit, 2 H, NH_2), 6.70 (d, $^3J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.82 (dd, $^3J_{6,5} = 8.4$ Hz, $^4J_{6,2} = 2.0$ Hz, 1 H, 6-H), 8.16 (d, $^4J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1 H, 2-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (q, 1.38^{CHC} , C-9), 15.1 (q, C-2''), 38.1 (t, 2.95^{CHC} , C-1'), 60.4 (t, 4.34^{CHC} , C-8), 61.8 (t, C-1''), 101.3 (d, 4.57^{CHC} , C-2'), 113.6 (d, 6.70^{CHC} , C-5), 116.5 (s, 2.95^{COL} , C-3), 119.9 (s, C-1), 131.7 (d, 7.82^{CHC} , C-6), 138.4 (d, 8.16^{CHC} , C-2), 152.5 (s, C-4), 166.1 (s, 4.34^{COL} , C-7).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 313 (24) $[\text{M}^+]$, 268 (8) $[\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5]$, 222 (18), 196 (29), 168 (18), 103 (100) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5]$, 75 (36) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+]$, 47 (18) $[\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+]$.

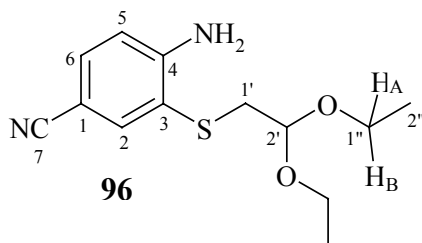
FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3456 cm^{-1} , 3351 (m, s, (N-H)-Valenzschw.), 3198 (w, C-H, aromat.), 2977 (s, C-H, aliphat.), 1706 (vs, C=O, Ester), 1614 (vs), 1592 (s), 1288 (vs), 1248 (vs, C-O, Ester), 1122 (vs, C-O, Ether), 1058 (s, C-O, Ester), 635 (m, C-S).

UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 206 nm (20900), 222 (sh, 13200), 228 (sh, 10400), 254 (10500), 278 (16800), 290 (sh, 10500), 298 (sh, 5600), 304 (sh, 4000), 314 (sh, 2100) [*n*-Hexan].

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (313.41): ber. C 57.48, H 7.39, N 4.47; gef. C 57.36, H 7.49, N 4.87.

6.3.3.4 4-Amino-3-[(2,2-diethoxy-ethyl)thio]-benzonitril (96)

Gemäß **AAV 3** wird 0.78 g (4.9 mmol) Benzothiazol **79** in 35 mL EtOH und 1 mL THF gelöst, mit 3.5 mL (73.5 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und 18 h unter N_2 gerührt. Der im Vakuum eingegangene Rückstand wird in 25 mL abs. DMSO gelöst und mit 0.20 g (8.7 mmol) metallischem Na versetzt. Nach dem Auflösen der Na-Stücke wird 0.66 mL (4.4 mmol) BAD hinzugefügt. Nach 45 min Rühren bei Raumtemp. wird gemäß **AAV 3** aufgearbeitet. Anschließende FC [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] ergibt analysenreines **96** als gelbes Öl, 0.46 g (1.72 mmol, 35 % bezogen auf **79**).



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1\text{ Hz}$, 6 H, 2''-H), 2.93 (d, $^3J_{1',2'} = 5.4\text{ Hz}$, 2 H, 1'-H), 3.53 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1\text{ Hz}$, 2 H, 1''-H_B), 3.66 (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.3\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1\text{ Hz}$, 2 H, 1''-H_A), 4.57 (t, $^3J_{2',1'} = 5.4\text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 5.09 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.71 (d, $^3J_{5,6} = 8.4\text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7.37 (dd, $^3J_{6,5} = 8.4\text{ Hz}$, $^4J_{6,2} = 1.9\text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 7.74 (d, $^4J_{2,6} = 1.9\text{ Hz}$, 1 H, 2-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 15.1 (q, C-2''), 37.9 (t, 2.93^{CHC} , C-1'), 61.9 (t, C-1''), 99.9 (s, C-1), 101.3 (d, 4.57^{CHC} , C-2'), 114.2 (d, 6.71^{CHC} , C-5), 117.7 (s, C-3), 119.4 (s, C-7), 133.6 (d, 7.37^{CHC} , C-6), 140.3 (d, 7.74^{CHC} , C-2), 152.2 (s, C-4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (14) $[\text{M}^+]$, 220 (8), 175 (28) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, -\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]$, 149 (28), 103 (100) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5]$, 75 (48) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+]$, 47 (29) $[\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+]$.

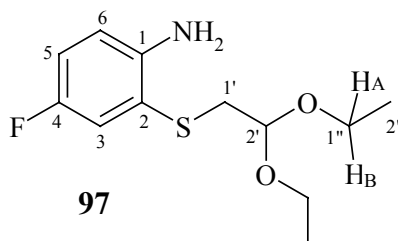
FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3456 cm^{-1} , 3348 (m, s, (N-H)-Valenzschw.), 3229 (w), 2977, 2931, 2884 (s, m, m, C-H, aliph.), 2218 (s, $\text{C}\equiv\text{N}$), 1612 (vs), 1593 (s), 1497 (s), 1122 (s, C-O, Ether), 1058 (s), 825 (m), 678 (w, C-S).

UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 208 nm (17300), 254 (sh, 10800), 280 (18900), 304 (sh, 5400), 318 (sh, 3400) [MeCN].

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (266.36): ber. C 58.62, H 6.81, N 10.52; gef. C 58.22, H 6.86, N 10.68.

6.3.3.5 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-4-fluoranilin (97)

Gemäß **AAV 3** wird eine Mischung aus 0.75 g (4.9 mmol) Benzothiazol **80** in 10 mL EtOH und 3.5 mL (73.5 mmol) Hydrazinhydrat für 18 h unter N_2 gerührt. Der im Vakuum eingegangene Rückstand wird in 25 mL abs. DMSO aufgenommen und mit 0.1 g (4.3 mmol) metallischem Na versetzt. Nach dem Auflösen der Na-Stücke wird 0.60 mL (4 mmol) BAD hinzugefügt, weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt und danach nach **AAV 3** aufgearbeitet. Anschließende FC [100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 5 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] ergibt 0.41 g (1.58 mmol, 32 %, bezogen auf **80**) **97** als gelbliches Öl.



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 1.15 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1\text{ Hz}$, 6 H, 2''-H), 2.97 (d, $^3J_{1',2'} = 5.5\text{ Hz}$, 2 H, 1'-H), 3.52 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1\text{ Hz}$, 2 H, 1''-H_B), 3.64 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1\text{ Hz}$, 2 H, 1''-H_A), 4.61 (t, $^3J_{2',1'} = 5.5\text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 4.94 (s, breit, 2 H, NH_2), 6.80 (dd, $^3J_{6,5} = 8.9\text{ Hz}$, $|^4J_{(\text{H},\text{F})}| = 5.2\text{ Hz}$, 1 H, 6-H), 6.89 (td, $|^3J_{(\text{H},\text{F})}| = 8.8\text{ Hz}$, $^4J_{5,3} = 3.0\text{ Hz}$, $^3J_{5,6} = 8.8\text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7.16 (dd, $^4J_{3,5} = 3.0\text{ Hz}$, $|^3J_{(\text{H},\text{F})}| = 8.9\text{ Hz}$, 1 H, 3-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 15.5 (q, C-2''), 38.2 (t, 2.97^{CHC} , C-1'), 62.1 (t, C-1''), 102.4 (d, 4.61^{CHC} , C-2'), 116.0 (d, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 7.6$ Hz, 6.80^{CHC} , C-6), 116.8 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 22.3$ Hz, 6.80^{CHC} , C-5), 118.7 (s, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 7.7$ Hz, 2.97^{COL} , C-2), 121.3 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 22.2$ Hz, 7.16^{CHC} , C-3), 146.7 (s, $|^4J_{(\text{C},\text{F})}| = 1.8$ Hz, C-1), 155.3 (s, $|^1J_{(\text{C},\text{F})}| = 234.8$ Hz, C-4).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 259 (40) $[\text{M}^+]$, 213 (8), 168 (32) $[\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5, -\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]$, 142 (32), 103 (100) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5]$, 75 (47) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+]$, 47 (36) $[\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+]$.

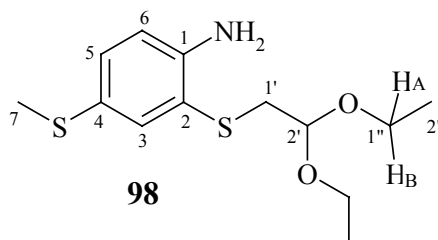
FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3452 cm^{-1} , 3353 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3289 (w), 3205 (w), 3198 (w), 3061, 3032, 3024 (w, C-H, arom.), 2977, 2931, 2897, 2884 (m, C-H, aliph.), 1490 (vs), 1199 (s, C-F), 1124 (s, C-O, Ether), 813 (m).

UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 238 nm (6800), 312 (breit, 4000) [*n*-Hexan].

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FNO}_2\text{S}$ (259.34): ber. C 55.58, H 6.99, N 5.40; gef. C 55.11, H 7.10, N 5.29.

6.3.3.6 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-4-(methylmercapto)-anilin (98)

Nach AAV 3 wird eine Mischung aus 2.0 g (11 mmol) Benzothiazol 83 in 20 mL EtOH und 8.0 mL (168 mmol) Hydrazinhydrat für 16 h unter N_2 gerührt. Der im Vakuum eingeeengte Rückstand wird in 20 mL abs. DMSO aufgenommen und mit 0.33 g (14.3 mmol) metallischem Na versetzt. Nach dem Auflösen der Na-Stücke wird 2.3 mL (11 mmol) BAD hinzugefügt und weitere 40 min bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit H_2O und EA versetzt, der organische Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. FC [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 6 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] ergibt 2.56 g (8.9 mmol, 81 %, bezogen auf 83) 98 als hellorangefarbenes Öl.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 2.93 (d, $^3J_{1',2'} = 5.6$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.51 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.63 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.57 (t, $^3J_{2',1'} = 5.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.66 (d, $^3J_{6,5} = 8.3$ Hz, 1 H, 6-H), 7.14 (dd, $^3J_{5,6} = 8.3$ Hz, $^4J_{5,3} = 2.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.46 (d, $^4J_{3,5} = 2.2$ Hz, 1 H, 3-H).

* Für NH₂-Gruppe ist ein sehr schwaches Signal annähernd bei 4.40 ppm zu erkennen; das Signal erscheint jedoch deutlich in dem ¹H NMR-Spektrum gemessen bei 200.1 MHz (CDCl₃) als scharfes Singulett (entspricht 2 H), lokalisiert bei 4.43 ppm.

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 15.2 (q, C-2''), 18.8 (q, 2.41^{CHC}, C-7) 38.0 (t, C-1'), 61.7 (t, C-1''), 101.4 (d, 4.57^{CHC}, C-2'), 115.4 (d, 6.66^{CHC}, C-6), 118.4 (s, 2.93^{COL}, C-2), 125.5 (s, 2.41^{COL}, C-4), 131.8 (d, 7.14^{CHC}, C-5), 137.3 (d, 7.46^{CHC}, C-3), 147.1 (s, C-1).

MS (EI, 70eV): m/z (%) = 287 (57) [M⁺], 241 (13), 195 (52) [M⁺–2×C₂H₅OH], 180 (23), 103 (100), [C₂H₅–O⁺=CH–O–C₂H₅], 75 (68) [C₂H₅–O–CH=OH⁺], 47 (48) [HO–CH=OH⁺].

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3452 cm^{–1}, 3348 (w, (N-H)-Valenzschw.), 2974, 2919, 2871 (m, w, w, C-H, aliph.), 1606 (m), 1478 (s), 1296 (m), 1111 (m, C-O, Ether), 1051 (vs), 997 (s), 889 (w), 813 (m).

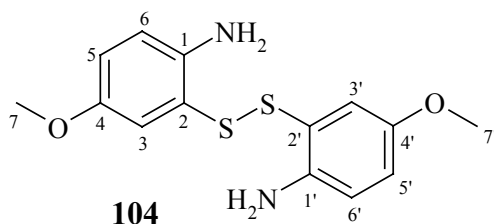
UV/Vis : λ_{\max} (ϵ_{\max}) = 210 nm (sh, 24600), 248 (sh, 9400), 256 (sh, 10300), 272 (12900), 324 (breit, 3300), 358 (900), 374 (600) [MeCN].

C₁₃H₂₁NO₂S₂ (287.445): ber. C 54.32, H 7.36, N 4.87, S 22.31; gef. C 54.18, H 7.53, N 5.26, S 22.16.

6.3.3.7 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-4-methoxyanilin (99)

i) Hydrazinolyse des Benzothiazols **81** zu 2-Amino-5-methoxythiophenol (**90**) und dessen oxidative Dimerisierung zu 2-[(2-Amino-5-methoxyphenyl)dithio]-4-methoxyanilin (**104**)

Man erhitzt 1.50 g (9.1 mmol) **81** und 6.60 mL (138.6 mmol) Hydrazinhydrat (Monohydrat, 98 %) in 30 mL EtOH für 12 h zum Sieden. Es wird dann 24 h unter Zufuhr von Luftsauerstoff bei Raumtemp. gerührt, wobei das Disulfid **104** ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Da sie noch viel Edukt **81** enthält, wird die Mutterlauge nicht weiter aufgearbeitet: 0.52 g (1.69 mmol, 37 % Gesamtausbeute) **104**, glänzend gelb-grüne Nadeln, Schmp. 75–76 °C (Lit.^[52]: 72.4–73.7 °C).



^1H NMR (200.1 MHz, CDCl_3): δ = 3.53 (s, 6 H, 7-H, 7'-H), 4.00 (s, breit, 4 H, $2\times\text{NH}_2$), 6.61 (d, $^3J_{6,5}$ = 8.7 Hz, 2 H, 6-H, 6'-H), 6.62 (d, $^4J_{3,5}$ = 2.9 Hz, 1 H, 3-H, 3'-H), 6.74 (dd, $^3J_{5,6}$ = 8.8 Hz, $^4J_{5,3}$ = 2.8 Hz, 2 H, 5-H, 5'-H).

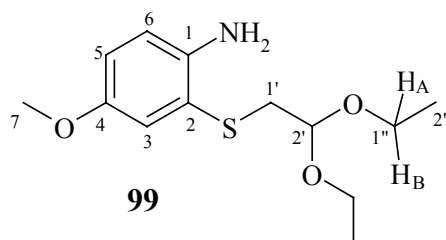
^{13}C NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ = 55.7 (q, C-7, C-7'), 116.6 (d, C-5, C-5'), 119.2 (s, C-2, C-2'), 119.3 (d, C-3, C-3'), 120.0 (d, C-6, C-6'), 142.6 (s, C-1, C-1'), 151.8 (s, C-6, C-6').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 308 (48) $[\text{M}^+]$, 155 (100), 154 (87), 140 (174), 110 (30).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (308.42)

ii) Reduktion von **104** zu **90** und dessen *in situ* Umwandlung zu **99**

Der Reduktionsschritt wurde in Anlehnung an FIELD und GILES^[115] gestaltet. Eine Lösung von 0.50 g (1.6 mmol) Disulfid **104** in 50 mL abs. THF wird mit 0.30 g (7.9 mmol) NaBH_4 versetzt und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Ansäuern mit 2 N HCl-Lösung bis zur Einstellung eines pH-Werts von ca. 4 wird das erhaltene Gemisch mit EA extrahiert. Der organische Extrakt wird mit H_2O neutral gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird in 30 mL abs. DMSO aufgenommen und mit 0.10 g (4.3 mmol) metallischem Na versetzt. Nach dem Auflösen der Na-Stücke wird 0.65 mL (3.2 mmol) BAD zugegeben. Nach 20 min Rühren bei Raumtemp wird mit H_2O und EA versetzt. Die abgetrennte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand über Kieselgel [50 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 5 : 2 + 1 % Et_3N (v/v)] filtriert. Man erhält ein flüssiges Rohprodukt, welches noch große Mengen (ca. 30 % nach Kontrolle der NMR-Spektren) DMSO enthält. Durch Trocknen im Hochvakuum unter leichter Erwärmung erhält man 0.25 g (0.92 mmol, 29 % Gesamtausbeute) nahezu DMSO-freies **99** als gegenüber Luftsauerstoff relativ empfindliches dunkelrotes Öl.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (t, $^3J_{2'',1''}$ = 7.1 Hz, 6 H, 2''-H), 2.96 (d, $^3J_{1',2'} = 5.6$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.51 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.63 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 3.73 (s, 3 H, 7-H), 4.07 (s, breit und sehr schwach, 2 H, NH_2), 4.57 (t, $^3J_{2',1'}$ = 5.6 Hz, 1 H, 2'-H), 6.67 (d, $^3J_{6,5}$ = 8.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.74 (dd, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz, $^4J_{5,3}$ = 2.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.00 (d, $^4J_{3,5}$ = 2.8 Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 15.2 (q, C-2"), 30.9 (t, C-1'), 55.8 (q, C-7), 61.6 (t, C-1"), 101.4 (d, C-2'), 116.0* (d, C-5), 116.5* (d, C-3), 118.6 (s, C-2), 120.1 (d, C-6), 142.2 (s, C-1), 152.1 (s, C-4).

* Die Signale lassen sich nicht sicher lokalisieren; sie können auch vertauscht sein.

MS (GC MS): m/z (%) = 271 (45) $[\text{M}^+]$, 225 (12), 180 (37), 179 (40) $[\text{M}^+ - 2 \times \text{EtOH}]$, 164 (30), 154 (45), 103 (100) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+=\text{CH-O-C}_2\text{H}_5]$, 75 (67) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH=OH}^+]$, 47 (45) $[\text{HO-CH=OH}^+]$.

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3425 cm^{-1} , 3341 (w, (N-H)-Valenzschw.), 2974, 2931, 2897 (m, C-H, aliph.), 2831 (w, C-H, O-CH₃), 1689 (vs), 1491 (vs), 1213 (m, C-O, Ether), 1053, 1036 (s, C-O, Ether), 886 (w), 811 (m).

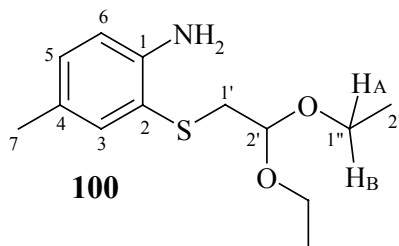
UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 262 nm (6900), 328 (4400), 390 (500), 422 (400), 444 (300) [DMSO].

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (271.38): ber. C 57.34, H 7.80, N 5.16; gef. C 57.35, H 7.19, N 5.04.

6.3.3.8 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-4-methylanilin (100) über den Zn-Komplex 105 von 2-Amino-5-methylthiophenol (91)

1.87 g (12.53 mmol) Benzothiazol **82**, in 20 mL EtOH, wird mit 9.20 mL (0.19 mol) Hydrazinhydrat (Monohydrat, 98 %) versetzt und die Mischung 24 h bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Es wird im Vakuum eingedunstet, der ölige Rückstand in 10 mL EtOH aufgenommen und mit 2.7 mL (19 mmol) Triethylamin versetzt. Dann wird eine möglichst konz. wässrige ZnCl_2 -Lösung (12 g, 88.9 mmol ZnCl_2) zugegeben, wobei ein hellgelber Niederschlag rasch ausfällt. Er wird abfiltriert, mit H_2O und anschließend mit Et_2O mehrfach gewaschen, bis der Feststoff nahezu weiß wird. Nach Trocknen im Hochvakuum wird der Feststoff (9.76 g) ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt. Er wird in 30 ml DMSO* suspendiert und 2.0 mL (13.3 mmol) BAD unter Rühren zugegeben. Das erhaltene Gemisch wird dann innerhalb von 5 min mit einer konz. wässrigen NaOH-Lösung (3.55 g, 88.8 mmol NaOH in 20 mL H_2O) in zwei Portionen versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wird mit H_2O , ges. NaCl-Lösung und EA versetzt, die abgetrennte organische Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird durch FC [100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 5 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt. Man erhält 2.04 g (7.95 mmol, 63 % bezogen auf **82**) **100** als gelbliches relativ flüchtiges Öl.

* Verwendung von AcNMe_2 vereinfacht die Aufarbeitung.



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 1.15 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 2.19 (s, 3 H, 7-H), 2.90 (d, $^3J_{1',2'} = 5.6$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.51 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.62 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.57 (t, $^3J_{2',1'} = 5.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 4.89 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.71 (d, $^3J_{6,5} = 8.1$ Hz, 1 H, 6-H), 6.91 (dd, $^3J_{5,6} = 8.2$ Hz, $^4J_{5,3} = 1.7$ Hz, 1 H, 5-H), 7.21 (d, $^4J_{3,5} = 1.7$ Hz, 1 H, 3-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 15.5 (q, C-2''), 20.2 (q, C-7), 38.5 (t, 2.90^{CHC}, C-1'), 62.0 (t, C-1''), 102.4 (d, 4.57^{CHC}, C-2'), 115.5 (d, 6.71^{CHC}, C-6), 117.4 (s, 2.90^{COL}, C-2), 126.8 (s, C-4), 131.2 (d, 6.91^{CHC}, C-5), 136.7 (d, 7.21^{CHC}, C-3), 148.0 (s, 2.19^{COL}, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (35) [M^+], 209 (8), 164 (19), 138 (18), 103 (100), $[\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+=\text{CH-O-C}_2\text{H}_5]$, 75 (46) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH=OH}^+]$, 47 (35) $[\text{HO-CH=OH}^+]$.

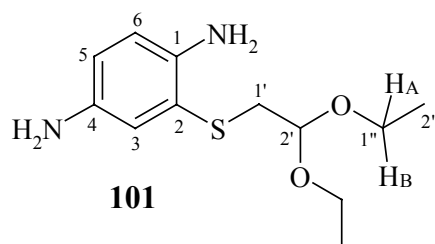
FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3450 cm^{-1} , 3354 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3209 (w), 3018 (w, C-H, aromat.), 2978 (s, C-H, aliph.), 2929 (s), 2910, 2897, 2882 (m, C-H, aliph.), 1618 (m), 1496 (vs), 1124, 1154 (s, vs, C-O, Ether), 815 (m).

UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 208 nm (21700), 240 (breit, 7000), 310 (breit, 2600) [*n*-Hexan].

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ (255.38): ber. C 61.14, H 8.29, N 5.48; gef. C 61.47, H 8.33, N 5.92.

6.3.3.9 2-[(2,2-Diethoxy-ethyl)thio]-1,4-phenyldiamin (**101**)

Die Reaktionsdurchführung, Aufarbeitung und Reinigung erfolgen nach **AAV 5**. Zu 30 mg Pd-C 10 % in 1.0 mL H₂O suspendiert (unter N₂) wird 0.32 g (8.4 mmol) NaBH₄, in 3 mL H₂O gelöst, unter kräftigem Rühren gegeben. Die erhaltene Suspension wird dann mit 0.4 g (1.4 mmol) **93** als Lösung in 10 mL MeOH innerhalb von 20 min tropfenweise versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemp. unter N₂ wird das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Anschließende FC [100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] und nachfolgendes Trocknen im Hochvakuum liefern 0.35 g (1.37 mmol, 98 %) DC-einheitliches **101** als hellbraunes Öl, welches empfindlich gegenüber Luftsauerstoff ist (innerhalb von Tagen tritt Dunkelfärbung auf).



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 2.87 (d, $^3J_{1',2'} = 5.6$ Hz, 2 H, 1'-H), 3.44* (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 4 H, 1''-H_B und NH₂), 3.56* (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 4 H, 1''-H_A und NH₂), 4.49 (t, $^3J_{2',1'} = 5.6$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.48 (dd, $^3J_{5,6} = 8.4$ Hz, $^4J_{5,3} = 2.6$ Hz, 1 H, 5-H), 6.53 (d, $^3J_{6,5} = 8.4$ Hz, 1 H, 6-H), 6.77 (d, $^4J_{3,5} = 2.6$ Hz, 1 H, 3-H).

* Die Signale für 1''-H_A und NH₂ bzw. für 1''-H_B und NH₂ überlappen sich.

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 15.2 (q, C-2''), 37.9 (t, 2.87^{CHC}, C-1'), 61.6 (t, C-1''), 101.4 (d, 4.49^{CHC}, C-2'), 116.3 (d, 6.53^{CHC}, C-6), 117.9 (d, 6.48^{CHC}, C-5), 118.9 (s, 2.87^{COL}, C-2), 122.3 (d, 6.77^{CHC}, C-3), 138.2 (s, C-1), 140.8 (s, C-4).

MS (GS MS): m/z (%) = 256 (91) [M^+], 210 (22), 164 (84), 139 (87), 103 (100), [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+=\text{CH-O-C}_2\text{H}_5$], 75 (87) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH=OH}^+$], 47 (57) [HO-CH=OH^+].

FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417 cm^{-1} , 3342 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3220 (w), 3020 (w, C-H, aromat.), 2976 (s, C-H, aliphat.), 2930, 2894, 2883 (m, C-H, aliphat.), 1496 (vs), 1299 (m), 1057, 1122 (s, C-O, Ether), 866 (w), 819 (m), 699 (m, C-S).

UV/Vis : λ_{max} (ϵ_{max}) = 208 nm (26500), 246 (10400), 262 (sh, 6600), 270 (sh, 3700), 298 (sh, 1100), 330 (3500), 350 (sh, 1900) [EtOH].

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (256.37): ber. C 56.22, H 7.86, N 10.93, S 12.51; gef.* C 55.34, H 7.82, N 11.41, S 12.10.

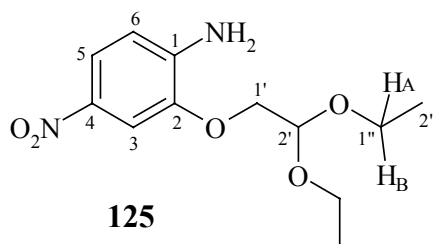
* Aufgrund der hohen Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff der Verbindung konnten bessere Werten nicht erhalten werden.

6.4 4- und 5-Substituierte 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-aniline der allgemeinen Struktur IV (125–132)

6.4.1 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-nitroanilin (125)

6.4.1.1 Durch Variante B des Synthesewegs I zur Darstellung des 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-anilin-Gerüsts

Ein Gemisch aus 1.54 g (0.01 mol) Nitrophenol **110**, 0.44 g (0.011 mol) festem NaOH und 1.3 mL (8.67 mmol) CAD in 25 mL abs. AcNMe₂ wird 24 h auf 100 °C erhitzt. Der Ansatz wird noch mit 1.0 mL (6.67 mmol) CAD versetzt und weitere 24 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit H₂O und Et₂O versetzt, der organische Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und der eingedampfte dunkelrote ölige Rückstand durch FC [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Nach anschließender Umkristallisation aus *n*-Hexan/CH₂Cl₂ gewinnt man 1.08 g (4.0 mmol, 40 %) **125**, hellorange Plättchen, Schmp. 75–76 °C. Die Kristalle waren geeignet für eine Röntgenstrukturanalyse.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.06 (t, ³*J*_{2'',1''} = 7.1 Hz, 6 H, 2''-H), 3.51 (dq, ²*J*_{HB,HA} = 9.5 Hz, ³*J*_{HB,2''} = 7.1 Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.63 (dq, ²*J*_{HA,HB} = 9.5 Hz, ³*J*_{HA,2''} = 7.1 Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.01 (d, ³*J*_{1',2'} = 5.1 Hz, 2 H, 1'-H), 4.78 (t, ³*J*_{2',1'} = 5.1 Hz, 1 H, 2'-H), 5.63 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.66 (d, ³*J*_{6,5} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H), 7.60 (d, ⁴*J*_{3,5} = 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.64 (dd, ³*J*_{5,6} = 8.7 Hz, ⁴*J*_{5,3} = 2.4 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]Aceton): δ = 15.7 (q, C-2''), 63.0 (t, C-1''), 70.5 (t, C-1'), 101.1 (d, C-2'), 108.7 (d, C-3), 112.3 (d, C-5), 120.3 (d, C-6), 138.1 (s, C-1), 145.1* (s, C-4), 146.5* (s, C-2).

* Die Signale können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 270 (26) [M⁺], 224 (9) [M⁺–NO₂], 179 (18), 153 (14), 103 (100) [C₂H₅-O⁺=CH-O-C₂H₅], 75 (57) [C₂H₅-O-CH=OH⁺], 47 (57) [HO-CH=OH⁺].

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3499 cm⁻¹, 3357, 3234, 3149 (s, s, m, m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 2972, 2869 (m, C-H, aliph.), 1619 (s), 1525 (s, N=O), 1485 (s), 1385 (m, N=O), 1293 (s), 1272, 1234 (vs, auch C-O, Ether), 1133, 1089, 1074 (s, C-O, Acetal und Ether), 822 (m).

UV/Vis: λ_{\max} (ϵ_{\max}) = 204 nm (sh, 16500), 216 (sh, 9000), 226 (sh, 6300), 234 (sh, 5200), 260 (5700), 290 (sh, 1200), 354 (sh, 9200), 382 (breit, 13800) [MeCN].

C₁₂H₁₈N₂O₅ (270.24): ber. C 53.32, H 6.71, N 10.36; gef. C 53.39, H 6.75, N 10.62.

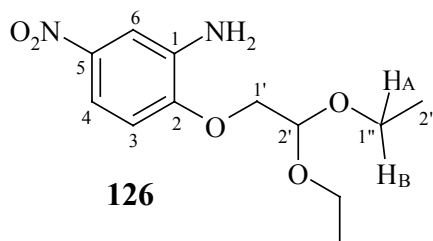
6.4.1.2 Durch Variante A des Synthesewegs I zur Darstellung des 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-anilin-Gerüsts

3.0 g (52 mmol) KF wird in 20 mL abs. DMF suspendiert. Hierzu gibt man 3.0 mL (20 mmol) BAD und rührt 15 min kräftig. Man versetzt mit 3.0 g (19.5 mmol) **110** und erhitzt 45 h auf 100 °C. Dann wird mit Eiswasser und Et₂O aufgearbeitet, die abgetrennte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. FC [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 12 : 5 + 1 % Et₃N (v/v)] des Rückstandes und weitere Umkristallisation aus *n*-Hexan/CH₂Cl₂ ergibt 0.89 g (3.3 mmol, 17 %) **125** als hellorange Plättchen (Schmp. und spektroskopische Daten wie oben).

C₁₂H₁₈N₂O₅ (270.24): ber. C 53.32, H 6.71, N 10.36; gef. C 53.21, H 6.73, N 10.24.

6.4.2 **2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-5-nitroanilin (126)**

Zu einer Lösung von 1.54 g (0.01 mol) Nitrophenol **111** in 25 mL abs. DMSO gibt man 0.3 g (0.013 mol) metallisches Na. Nach dem Auflösen der Na-Stücke wird 20 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. versetzt man mit 1.50 mL (0.01 mol) BAD und erhitzt 70 h auf 100 °C. Es wird mit H₂O und Et₂O aufgearbeitet, die abgetrennte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der verbleibende Rückstand wird durch FC [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 9 : 5 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt: 0.26 g (0.96 mmol, 10 %) **126**, gelb-orangefarbenes Pulver. Eine analytische Probe wird aus *n*-Pentan/CH₂Cl₂ umkristallisiert; gelbe Nadeln, Schmp. 74–75 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]Aceton): δ = 1.06 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 3.52 (dq, $^2J_{HB,HA} = 9.5$ Hz, $^3J_{HB,2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.63 (dq, $^2J_{HA,HB} = 9.5$ Hz, $^3J_{HA,2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.01 (d, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.80 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.90 (d, $^3J_{3,4} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H) 7.40 (dd, $^3J_{4,3} = 8.9$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.8$ Hz, 1 H, 4-H), 7.46 (d, $^4J_{6,4} = 2.8$ Hz, 1 H, 6-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 15.7 (q, C-2"), 63.1 (t, C-1"), 70.1 (t, 4.01^{CHC}, C-1'), 101.0 (d, 4.80^{CHC}, C-2'), 108.5 (d, 7.46^{CHC}, C-6), 111.6 (d, 6.90^{CHC}, C-3), 113.6 (d, 7.40^{CHC}, C-4), 139.5 (s, C-1), 143.1 (s, C-5), 151.6 (s, 4.01^{COL}, C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 270 (15) $[\text{M}^+]$, 224 (25) $[\text{M}^+ - \text{NO}_2]$, 195 (29), 178 (100) $[\text{M}^+ - 2 \times \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]$, 148 (46), 132 (41), 107 (30), 103 (41) $[\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5]$.

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3386 cm^{-1} , 3308, 3204 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3097, 3080 (w, C-H, aromat.), 2981, 2873 (m), 1510 (vs, N=O), 1347 (vs, N=O), 1242 (vs, C-O, Ether), 1295 (vs), 1151, 1123, 1075, 1042 (s, s, vs, bzw. s, C-O, Acetal und Ether), 808 (m).

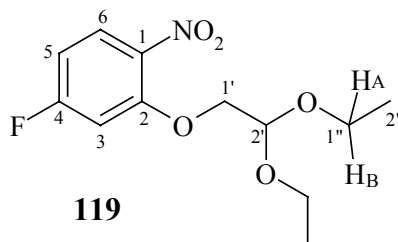
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 228 nm (11100), 260 (18100), 282 (sh, 8700), 302 (sh, 6800), 318 (sh, 3900), 348 (sh, 3100), 374 (3900), 402 (sh, 2900), 434 (sh, 1000) [EtOH].

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (270.24): ber. C 53.32, H 6.71, N 10.36; gef. C 53.44, H 6.82, N 10.33.

6.4.3 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-fluor-anilin (127)

6.4.3.1 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-fluor-1-nitrobenzol (119)

Ein Gemisch aus 1.0 g (6.4 mmol) Nitrophenol **113**, 1.80 g (13 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 und 1.50 mL (10 mmol) BAD in 40 mL abs. AcNMe_2 wird 60 h auf 100–120 °C unter kräftigem Rühren erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit H_2O und ges. NaCl-Lösung versetzt und mit Et_2O extrahiert. Nach Trocknen der abgetrennten organischen Phase mit Na_2SO_4 , wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und anschließend im Hochvakuum (üblicherweise enthält die organische Phase noch große Mengen AcNMe_2) entfernt. FC des erhaltenen Rückstands [100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 8 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] und Trocknen im Hochvakuum liefern 1.15 g (4.2 mmol, 66 %) eines gelblichen Öls (Achtung: Beim Trocknen in Hochvakuum gehen geringe Mengen Produkt verloren; max. Ausbeute: 70 %).



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.17 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 6 H, 2''-H), 3.60 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.73 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.0$ Hz,

2 H, 1''-H_A), 4.02 (d, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.79 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.64–6.69 (m, $|^3J_{(H,F)}| = 9.1$ Hz, $^4J_{5,3} = 2.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 7.1$ Hz, 1 H, 5-H), 6.75 (dd, $^4J_{3,5} = 2.5$ Hz, $|^3J_{(H,F)}| = 10.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.87 (dd, $^3J_{6,5} = 9.1$ Hz, $|^4J_{(H,F)}| = 5.9$ Hz, 1 H, 6-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.2$ (q, C-2''), 63.9 (t, C-1''), 70.9 (t, 4.02^{CHC}, C-1'), 100.4 (d, 4.79^{CHC}, C-2'), 102.7 (d, $|^2J_{(C,F)}| = 27.0$ Hz, 6.75^{CHC}, C-3), 107.7 (d, $|^2J_{(C,F)}| = 23.5$ Hz, C-5), 127.9 (d, $|^3J_{(C,F)}| = 11.4$ Hz, C-6), 136.1 (s, schwach, C-1), 154.3 (s, $|^3J_{(C,F)}| = 11.4$ Hz, C-2), 165.5 (s, $|^1J_{(C,F)}| = 256.2$ Hz, C-4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273 (3) [M^+], 228 (9) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 182 (4), 124 (19), 103 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$], 75 (69) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+$], 47 (62) [$\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+$].

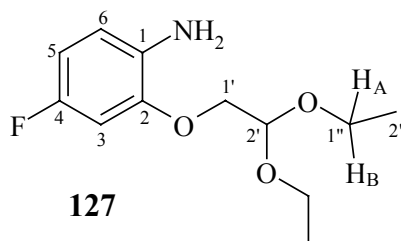
FTIR (Film): $\tilde{\nu} = 3125 \text{ cm}^{-1}$, 3089, 3060 (w, C-H, arom.), 2979 (s, C-H, aliph.), 2933, 2886 (m, C-H, aliph.), 1622 (vs), 1591 (vs), 1529 (vs, N=O), 1494 (s), 1352 (s, N=O), 1290 (vs, C-O, Ether), 1181 (s), 1135, 1093, 1073 (vs, C-O, Acetal und Ether), 1028 (s), 842 (s).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 214 nm (15800), 222 (sh, 11600), 230 (sh, 7200), 254 (3900), 302 (2900), 328 (sh, 1100) [*n*-Hexan].

C₁₂H₁₆FNO₅ (273.26): ber. C 52.75, H 5.90, N 5.13; gef. C 52.53, H 6.08, N 4.93.

6.4.3.2 Reduktion von **119** zu **127**

Durchführung der Reduktion, Aufarbeitung und Reinigung erfolgen gemäß **AAV 5** mit einem Ansatz aus 40 mg Pd-C 10 % suspendiert in 2 mL H₂O, 0.49 g (13 mmol) NaBH₄ gelöst in 4 mL H₂O und 1.15 g (4.2 mmol) **119** als Lösung in 5 mL MeOH. Es wird 2 h bei Raumtemp. unter N₂ und DC-Kontrolle gerührt. Anschließende FC [50 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 3 : 2 + 1 % Et₃N (v/v)] und weiteres Trocknen im Hochvakuum ergeben 0.94 g (3.87 mmol, 92 %) **127** als ein rotes Öl mit niedriger Viskosität.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 3.55 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB,2''}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.61 (s, breit, 2 H, NH₂), 3.68 (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA,2''}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 3.92 (d, $^3J_{1',2'} = 5.3$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.77 (t,

$^3J_{2',1'} = 5.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.44 (td, $|^3J_{(H,F)}| = 8.5$ Hz, $^4J_{5,3} = 2.7$ Hz, $^3J_{5,6} = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 6.51* (dd, $^4J_{3,5} = 2.7$ Hz, $|^3J_{(H,F)}| = 10.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.54* (dd, $^3J_{6,5} = 8.6$ Hz, $|^4J_{(H,F)}| = 5.7$ Hz, 1 H, 6-H).

* Die Signale fallen zusammen.

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.3$ (q, C-2''), 62.5 (t, C-1''), 69.1 (t, 3.92^{CHC} , C-1'), 100.2 (d, 4.77^{CHC} , C-2'), 100.4 (d, $|^2J_{(C,F)}| = 26.5$ Hz, 6.75^{CHC} , C-3), 107.2 (d, $|^2J_{(C,F)}| = 21.9$ Hz, C-5), 114.9 (d, $^3J_{(C,F)}| = 9.1$ Hz, C-6), 132.5 (s, $|^4J_{(C,F)}| = 2.6$ Hz, C-1), 146.4 (s, $|^3J_{(C,F)}| = 9.5$ Hz, C-2), 156.0 (s, $|^1J_{(C,F)}| = 236.0$ Hz, C-4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 243 (100) $[\text{M}^+]$, 197 (25), 152 (75) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}, -\text{OC}_2\text{H}_5]$, 126 (52), 103 (62) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+=\text{CH-O-C}_2\text{H}_5]$, 75 (36) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH=OH}^+]$, 47 (36) $[\text{HO-CH=OH}^+]$.

FTIR (Film): $\tilde{\nu} = 3461$ cm^{-1} und 3364 (m, (N-H)-Valenzschw.), 3209 (vs), 3077, 3037 (w), 2978, 2934, 2886 (s, C-H, aliphat.), 1613 (s), 1597 (s), 1514 (vs), 1438 (s), 1272 (s, C-F), 1235 (vs, C-O, Ether), 1129, 1072 (vs, C-O, Acetal), 1029 (s, C-O, Ether), 830 (s).

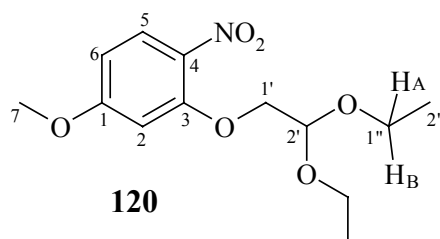
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 202 nm (31600), 236 (6000), 296 (breit, 4100) [*n*-Hexan].

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$ (243.28): ber. C 59.25, H 7.46, N 5.76; gef. C 59.36, H 7.56, N 5.98.

6.4.4 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-methoxyanilin (128)

6.4.4.1 3-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-nitroanisol (120)

Ein Gemisch aus 1.34 g (8.0 mmol) Nitrophenol **114**, 2.21 g (16 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 und 1.80 mL (12 mol) BAD in 40 mL abs. AcNMe_2 wird 24 h auf 100–120 °C unter kräftigem Rühren erhitzt. Nach Zugabe von H_2O und ges. NaCl -Lösung wird mit EA extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Anschließende Flash-Filtration des erhaltenen Rückstandes [50 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 5 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] und Trocknen im Hochvakuum liefern 2.0 g (7.0 mmol, 88 %) **120** als hellorangefarbenes Öl.



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 1.20 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 3.68 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HB,2''}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.79 (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HA,2''}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 3.95 (s, 3 H, 7-H), 4.15 (d, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.88 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.65 (dd, $^3J_{6,5} = 9.1$ Hz, $^4J_{6,2} = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H), 6.80 (d, $^4J_{2,6} = 2.5$ Hz, 1 H, 2-H), 7.94 (d, $^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, 1 H, 5-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 15.6 (q, C-2''), 56.5 (q, C-7), 63.6 (t, C-1''), 71.2 (t, 4.15^{CHC}, C-1'), 101.19 (d, 4.88^{CHC}, C-2'), 101.21 (d, 6.80^{CHC}, C-2), 106.9 (d, 6.65^{CHC}, C-6), 128.4 (d, 7.95^{CHC}, C-5), 133.9 (s, schwach, C-4), 155.2 (s, 4.15^{COL}, C-3), 165.5 (s, 3.95^{COL}, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 285 (3) [M^+], 194 (14), 136 (19), 103 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+=\text{CH-O-C}_2\text{H}_5$], 75 (68) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH=OH}^+$], 47 (35) [HO-CH=OH^+].

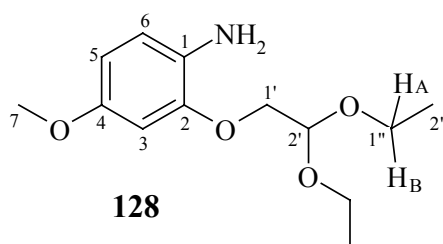
FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3096 cm^{-1} , 3066 (w, C-H arom.), 2978 (s, C-H aliph.), 1610 (vs), 1594 (vs), 1585 (vs), 1515 (vs, N=O), 1348 (vs, N=O), 1292 (vs), 1213 (vs, C-O, Ether), 1135, 1099, 1073 (vs, C-O, Acetal), 1031 (s, C-O, Ether), 841 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 214 (sh, 11900), 234 (sh, 8200), 274 (5600), 310 (4900), 330 (sh, 3000), 340 (sh, 1500), 350 (sh, 1000), 364 (sh, 600) [*n*-Hexan].

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (285.295): ber. C 54.73, H 6.71, N 4.91; gef. C 54.47, H 6.80, N 4.77.

6.4.4.2 Reduktion von **120** zu **128**

Reduktionsverfahren, Aufarbeitung und Reinigung erfolgen nach **AAV 6**. 2.50 g (8.8 mmol) **120** in 50 mL EtOH gelöst, wird in Gegenwart von 0.5 g RANEY-Ni mit H_2 (1.5 bar) 18 h bei Raumtemp. hydriert. Der nach Aufarbeitung verbleibende Rückstand wird durch FC [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 1.65 g (6.5 mmol, 74 %) **128** als rotes niedrigviskoses Öl, welches empfindlich gegenüber Luftsauerstoff ist (es tritt mit der Zeit Dunkelfärbung auf).



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 1.21 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 6 H, 2''-H), 3.65 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HB,2''}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.71 (s, 3 H, 7-H), 3.77 (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HA,2''}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 3.99 (d, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.02 (s, breit, 2 H, NH₂), 4.87 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.37 (dd, $^3J_{6,5} = 8.4$ Hz, $^4J_{6,2} = 2.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.55 (d, $^4J_{2,6} = 2.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.65 (d, $^3J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1 H, 5-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 15.7 (q, C-2''), 55.8 (q, C-7), 62.8 (t, C-1''), 70.2 (t, 3.99^{CHC}, C-1'), 101.3 (d, 4.87^{CHC}, C-2'), 101.7 (d, 6.55^{CHC}, C-2), 106.6 (d, 6.37^{CHC}, C-6), 115.6 (d, 6.65^{CHC}, C-5), 132.5 (s, C-4), 147.5 (s, 3.99^{COL}, C-3), 153.1 (s, 3.71^{COL}, C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 255 (100) [M^+], 209 (35), 180 (14), 164 (91) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}, -\text{OC}_2\text{H}_5$], 163 (73), 148 (40), 139 (91), 138 (62), 124 (74), 103 (63).

FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3444 cm^{-1} und 3362 (w, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 2976 (s, C-H, aliph.), 2935, 2886 (m, C-H, aliph.), 1515 (vs), 1240 (m, C-O, Ether), 1161, 1133, 1071 (s, vs, s, C-O, Acetal), 1044 (s, C-O, Ether).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 206 nm (29600), 238 (8200), 298 (4000) [EtOH].

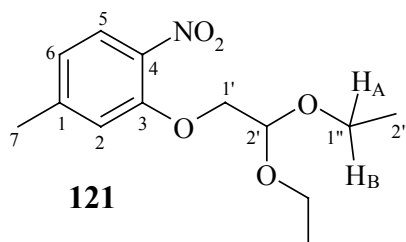
$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (255.31): ber. C 61.16, H 8.29, N 5.49; gef. C 61.81, H 8.52, N 5.29.

6.4.5 3-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-*p*-toluidin (**129**)

6.4.5.1 3-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-nitrotoluol (**121**)

Es werden 1.54 g (0.01 mol) Nitrophenol **115**, 2.76 g (0.02 mol) wasserfreies K_2CO_3 und 2.3 mL (0.015 mol) BAD in 40 mL abs. AcNMe_2 gelöst und die Mischung unter kräftigem Rühren 36 h auf 100–120 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird mit H_2O und ges. NaCl-Lösung versetzt und mit Et_2O extrahiert. Nach Trocknen der abgetrennten organischen Phase mit Na_2SO_4 , wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und anschließend im Hochvakuum entfernt. Der erhaltene ölige Rückstand wird durch Flash-Filtration [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 7 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt. Man isoliert ein gelbes Öl mit niedriger Viskosität, welches laut ^1H NMR-Spektrum noch BAD enthält. Da diese Verunreinigung in der anschließenden Reduktion zu **129** nicht stört, wurde auf eine weitere Reinigung des Öls verzichtet. Ausbeute: 2.59 g (9.6 mmol, 96 %) **121** mit 4 mol-%* BAD (s. o.) verunreinigt.

* Die Verunreinigung wurde über die Integrale des ^1H NMR-Spektrums quantifiziert.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.23* (t, $^3J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 6 H, 2''-H), 2.39 (s, 3 H, 7-H), 3.67* (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.80* (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.09 (d, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.85 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.82 ("dd", $^3J_{6,5} = 8.3$ Hz, $^4J_{6,2}$ - nicht aufgelöst, 1 H, 6-H), 6.89 (s, breit, $^4J_{2,6}$ - nicht aufgelöst, 1 H, 2-H), 7.76 (d, $^3J_{5,6} = 8.3$ Hz, 1 H, 5-H).

* Die Signale überlagern mit denen des Diethylacetals (s.o.).

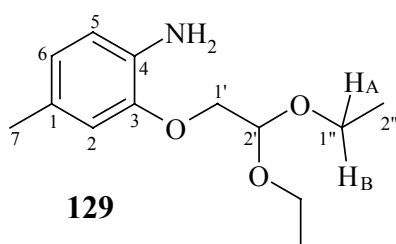
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 15.1 (q, C-2''), 21.7 (q, C-7), 63.6 (t, C-1''), 70.5 (t, 4.09^{CHC}, C-1'), 100.6 (d, 4.85^{CHC}, C-2'), 115.3 (d, 6.89^{CHC}, C-2), 121.2 (d, 6.82^{CHC}, C-6), 125.6 (d, 7.76^{CHC}, C-5), 137.4 (s, C-4), 145.7 (s, 2.39^{COL}, C-1), 152.1 (s, 4.09^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 269 (3) [M^+], 224 (9) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 178 (9), 103 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$], 75 (46) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+$], 47 (29) [$\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+$].

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (269.295): ber. C 57.98, H 7.11, N 5.20; gef. C 57.89, H 7.07, N 5.40.

6.4.5.2 Reduktion von **121** zu **129**

Die Reduktion, Aufarbeitung und Reinigung erfolgen gemäß **AAV 5**. 50 mg Pd-C 10 % wird in 3 mL H_2O unter N_2 suspendiert und hierzu wird 0.53 g (14 mmol) NaBH_4 , in 3 mL H_2O gelöst, unter kräftigem Rühren gegeben. Die erhaltene Suspension wird dann mit 1.26 g (4.7 mmol) **118** als Lösung in 10 mL MeOH innerhalb von 15 min tropfenweise versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. unter N_2 wird die Suspension abfiltriert. Anschließende FC [100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 5 : 2 + 1 % Et_3N (v/v)] und Trocknen im Hochvakuum liefern 0.92 g (3.85 mmol, 82 %) **129** als gelb-orangefarbenes Öl.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 2.29 (s, 3 H, 7-H), 3.68 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.78* (s, breit, 2 H, NH_2), 3.82* (dq,

$^2J_{\text{HA,HB}} = 9.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HA,2''}} = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, 1''-H_A), 4.07 (d, $^3J_{1',2'} = 5.3 \text{ Hz}$, 2 H, 1'-H), 4.90 (t, $^3J_{2',1'} = 5.3 \text{ Hz}$, 1 H, 2'-H), 6.66–6.70** ("t", 3 H, 2-, 5-, 6-H).

* Die Signale überlagern sich. ** Die Signale für 2-H, 5-H und 6-H sind nicht vollständig aufgelöst und fallen zusammen.

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.2$ (q, C-2''), 20.7 (q, C-7), 62.2 (t, C-1''), 69.0 (t, 4.07^{CHC}, C-1'), 100.3 (d, 4.90^{CHC}, C-2'), 113.6 (d), 115.1 (d), 121.9 (d), 127.6 (s, 2.29^{COL}, C-1), 134.0 (s, C-4), 146.0 (s, 4.07^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 239 (100) [M^+], 193 (28) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$], 148 (68) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$], 147 (40), 123 (46), 103 (75) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$], 75 (46), 47 (30).

FTIR (Film): $\tilde{\nu} = 3461 \text{ cm}^{-1}$, 3364 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3029 (w, C-H arom.), 2977, 2932, 2884 (s, m, m, C-H aliph.), 1520 (vs), 1282 (s, C-O, Ether), 1243(m), 1133, 1070, 1033 (vs, vs, m, C-O, Acetal und Ether), 809 (m).

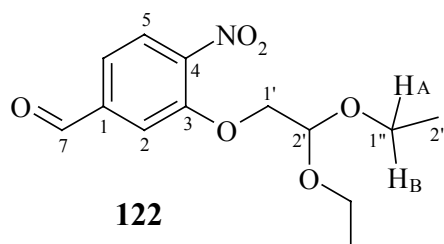
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 208 nm (32500), 242 (8200), 296 (3300) [*n*-Hexan].

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (239.32): ber. C 65.25, H 8.84, N 5.85; gef. C 65.20, H 9.11, N 6.30.

6.4.6 4-Amino-3-(2,2-diethoxy-ethoxy)-benzylalkohol (130)

6.4.6.1 3-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-nitrobenzaldehyd (122)

2.0 g (12 mmol) Nitrophenol **116**, 2.0 g (14.5 mmol) wasserfreies K_2CO_3 und 2.71 mL (18 mol) BAD in 50 mL abs. AcNMe_2 werden 24 h auf 100–120 °C unter kräftigem Rühren erhitzt. Nach Zugabe von H_2O und ges. NaCl-Lösung wird mit EA extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Anschließende Reinigung des erhaltenen Rückstandes durch FC [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 10 : 3 + 1 % Et_3N (v/v)] und Trocknen im Hochvakuum ergeben 1.26 g (4.45 mmol, 37 %) **122** als gelbes Öl, welches sich nicht lange lagern lässt.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 6 H, 2''-H), 3.67 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB,2''}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.81 (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA,2''}} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.22 (d, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.87 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.58 (dd, $^3J_{6,5} = 8.2$ Hz, $^4J_{6,2} = 1.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.65 (d, $^4J_{2,6} = 1.4$ Hz, 1 H, 2-H), 7.93 (d, $^3J_{5,6} = 8.1$ Hz, 1 H, 5-H), 10.1 (s, 1 H, 7-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 15.2 (q, C-2''), 63.7 (t, C-1''), 70.7 (t, 4.22^{CHC}, C-1'), 100.4 (d, 4.87^{CHC}, C-2'), 114.4 (d, 7.65^{CHC}, C-2), 122.4 (d, 7.58^{CHC}, C-6), 125.8 (d, 7.93^{CHC}, C-5), 139.5 (s, 10.1^{COL}, C-1), 143.4 (s, C-4), 152.1 (s, 4.22^{COL}, C-3), 190.1 (s, C-7).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (2) [$\text{M}^+ - \text{HCO}$], 150 (8), 134 (8), 103 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+ = \text{CH-O-C}_2\text{H}_5$], 75 (57) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH=OH}^+$], 47 (46) [HO-CH=OH^+].

FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3111 cm^{-1} , 3047 (w, C-H, arom.), 2979, 2941, 2868 (s, C-H, aliph.), 2827, 2735 (w, C-H, Aldehyd), 1706 (vs, C=O), 1608 (s), 1533 (vs, N=O), 1386, 1352, 1312 (s, auch N=O), 1277 (s, C-O, Ether), 1165, 1134, 1091 (s, C-O, Acetal).

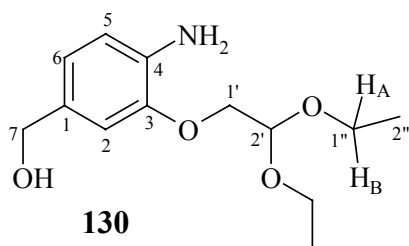
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 204 nm (sh, 14500), 218 (21400), 254 (sh, 9700), 246 (9200), 266 (4900), 322 (3300) [*n*-Hexan].

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (283.28): ber. C 55.12, H 6.05, N 4.94; gef. C 55.59, H 6.23, N 4.64.

6.4.6.2 Reduktion von **122** zu **130**

Die Synthese erfolgt nach **AAV 6** mit einem Ansatz aus 0.75 g (2.7 mmol) **122** als Lösung in 50 mL EtOH, 0.5 g RANEY-Ni und H_2 (2 bar). Es wird 12 h bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufarbeitung wird der verbleibende Rückstand* durch FC [100 g SiO_2 ; gradiert: *n*-Hexan : EA = 5 : 3 + 1 % Et_3N (v/v) und anschließend EA] gereinigt. Man erhält 0.36 g (1.43 mmol, 53 %) **130** als leicht orangefarbenes Öl, welches im Hochvakuum fest wird (Schmp. 45–46 °C). Nach einigen Wochen verliert das Produkt die hellgelbe Farbe und nimmt eine grüne Oberfläche an.

* Laut GC/MS-Analyse entsteht als Nebenprodukt 4-Amino-3-(2,2-diethoxy-ethoxy)-benzaldehyd **137** (**130** : **137** = 4 : 1); **137** wurde nicht isoliert.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 1.83 (s, breit, 1 H, OH), 3.62 (dq, $^2J_{\text{HB,HA}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HB,2''}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.76 (dq, $^2J_{\text{HA,HB}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HA,2''}} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 3.86 (s, breit, 2 H, NH₂), 4.02 (d, $^3J_{1',2'} = 5.3$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.53 (s, 2 H, 7-H), 4.86 (t, $^3J_{2',1'} = 5.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.67 (d, $^3J_{5,6} = 7.9$ Hz, 1 H, 5-H), 6.78 (dd, $^3J_{6,5} = 7.9$ Hz, $^4J_{6,2} = 1.8$ Hz, 1 H, 6-H), 6.83 (d, $^4J_{2,6} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 15.3 (q, C-2''), 62.3 (t, C-1''), 65.4 (t, 4.53^{CHC}, C-7), 69.1 (t, 4.02^{CHC}, C-1'), 100.3 (d, 4.86^{CHC}, C-2'), 112.0 (d, 6.83^{CHC}, C-2), 114.9 (d, 6.78^{CHC}, C-6), 120.8 (d, 6.67^{CHC}, C-5), 131.2 (s, 4.53^{COL}, C-1), 136.3 (s, C-4), 146.2 (s, 4.02^{COL}, C-3).

MS (GC MS): m/z (%) = 255 (100) [M^+], 209 (15) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$], 164 (39), 139 (26), 138 (17), 103 (88) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$], 75 (44) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+$], 47 (35) [$\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+$].

FTIR (KBr): $\tilde{\nu} = 3380$ cm^{-1} (s, scharf), 3299 (m), 2977, 2931, 2900, 2877 (s, C-H, aliph.), 1619 (vs), 1521 (s), 1283 (s, C-O, Ether), 1136, 1075, 1062, 1045 (s, C-O, Acetal und Ether), 857 (m), 814 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 208 nm (30500), 246 (9200), 292 (3600) [EtOH].

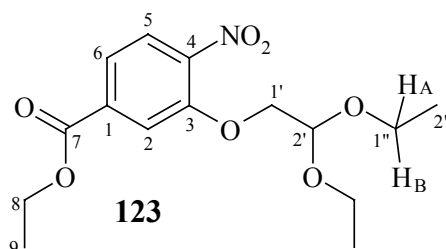
$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (255.31): ber. C 61.16, H 8.29, N 5.49; gef. C 61.22, H 8.15, N 5.34.

6.4.7 4-Amino-3-(2,2-diethoxy-ethoxy)-benzoesäureethylester (131)

6.4.7.1 3-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-nitrobenzoesäureethylester (123)

Zu einer Lösung von 1.50 g (7.11 mmol) 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäureethylester (**117**)* in 40 mL abs. AcNMe_2 wird unter Eiskühlung 0.21 g (8.88 mmol) NaH (60 %ige Dispersion in Mineralöl) gegeben und nach Erwärmung auf Raumtemp. wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 2.2 mL (14.63 mmol) BAD zugefügt und 60 h auf 100–120 °C unter kräftigem Rühren erhitzt. Es wird mit H_2O und ges. NaCl-Lösung versetzt und mit EA extrahiert. Der organische Extrakt wird über Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert. FC des verbleibenden Rückstands [100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 7 : 1 + 1 % Et_3N , (v/v)] liefert **123** als gelbes Öl. Nach Trocknen im Hochvakuum beträgt die Ausbeute 1.31 g (4.0 mmol, 56 %).

* **117** wurde nach den allg. bekannten Veresterung-Prozeduren hergestellt. Ein Gemisch aus 3.0 g (16 mmol) 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure gelöst in 50 mL EtOH und 3 mL konz. H_2SO_4 wird 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von H_2O zum eingedampften Rückstand fällt in nahezu reiner Form der Ester aus: 3.15 g (15 mmol, 94 %), beigefarbenen Pulvers, Schmp. 82–83 °C (Lit.^[116]: Schmp. 85 °C).



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 1.19 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 6 H, 2''-H), 1.41 (t, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 9-H), 3.65 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.0$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.78 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.26 (d, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.42 (q, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, 2 H, 8-H), 4.88 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.76 (dd, $^3J_{6,5} = 8.3$ Hz, $^4J_{6,2} = 1.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.93* ("d", 2 H, 2-, 5-H).

* Die Signale fallen zusammen; $^3J_{5,6}$ - und $^4J_{2,6}$ -Kopplungen sind nicht aufgelöst.

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 14.4 (q, 1.41^{CHC}, C-9), 15.6 (q, C-2''), 62.4 (t, 4.42^{CHC}, C-8), 63.6 (t, C-1''), 71.2 (t, 4.26^{CHC}, C-1'), 101.1 (d, 4.88^{CHC}, C-2'), 116.9 (d), 122.5 (d, 7.76^{CHC}, C-6), 122.6 (d), 135.8 (s, C-1), 143.9 (s, schwach, C-4), 151.9 (s, 4.26^{COL}, C-3), 165.1 (s, 4.42^{COL}, C-7).

MS (GC MS): m/z (%) = 282 (66) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 254 (6), 208 (12), 180 (30), 166 (77), 150 (73), 103 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+=\text{CH-O-C}_2\text{H}_5$].

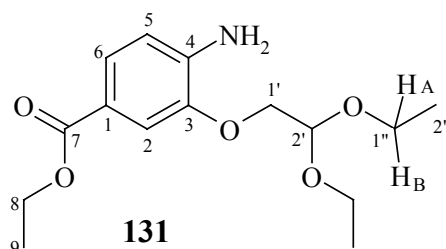
FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3090 cm^{-1} , 3087, 3056 (w, C-H, arom.), 2979 (s, C-H, aliphat.), 1727 (vs, C=O), 1610 (s), 1532 (vs, N=O), 1367 (s, N=O), 1292 (vs), 1240 (vs, C-O, Ether), 1133, 1113, 1073, 1028 (s, C-O, Acetal, Ether, Ester), 843 (s).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 206 nm (39600), 236 (sh, 12000), 250 (sh, 8700), 262 (sh, 6600) 270 (sh, 5000), 304 (sh, 3000), 322 (sh, 3000) [EtOH].

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ (327.33): ber. C 55.04, H 6.47, N 4.28; gef. C 55.05, H 6.72, N 3.97.

6.4.7.2 Reduktion von **123** zu **131**

Die Synthese erfolgt nach **AAV 6**: 0.95 g (2.9 mmol) **123**, in 50 mL EtOH gelöst, wird mit 150 mg RANEY-Ni versetzt und 5 h bei Raumtemp. mit H_2 (1 bar) hydriert. Der nach Aufarbeitung verbleibende Rückstand wird durch FC [100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 10 : 3 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt: 0.78 g (2.6 mmol, 90 %) **131**, farbloses Öl.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 1.36 (t, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 9-H), 3.63 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.76 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.08 (d, $^3J_{1',2'} = 5.3$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.32 (q, breit, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, 4 H, 8-H und 2 H, NH₂), 4.87 (t, $^3J_{2',1'} = 5.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.66 (d, $^3J_{5,6} = 8.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.49 (d, $^4J_{2,6} = 1.7$ Hz, 1 H, 2-H), 7.57 (dd, $^3J_{6,5} = 8.2$ Hz, $^4J_{6,2} = 1.8$ Hz, 1 H, 6-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 14.4 (q, 1.36^{CHC}, C-9), 15.3 (q, C-2''), 60.3 (t, 4.32^{CHC}, C-8), 62.3 (t, C-1''), 69.0 (t, 4.08^{CHC}, C-1'), 101.1 (d, 4.87^{CHC}, C-2'), 113.4 (d, 6.66^{CHC}, C-5), 113.5 (d, 7.49^{CHC}, C-2), 119.7 (s, C-1), 124.7 (d, 7.57^{CHC}, C-6), 141.6 (s, C-4), 144.9 (s, 4.08^{COL}, C-3), 166.6 (s, 4.32^{COL}, C-7).

MS (GC MS): m/z (%) = 297 (47) [M^+], 252 (19) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 206 (30), 180 (15), 103 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O}^+ = \text{CH} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$], 75 (36) [$\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{CH} = \text{OH}^+$], 47 (21) [$\text{HO} - \text{CH} = \text{OH}^+$].

FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3484 cm^{-1} , 3368 (m, s, (N-H)-Valenzschw.), 2978 (s, C-H, aliphat.), 1704 (vs, C=O), 1619 (vs), 1292 (vs), 1262, 1217 (vs, s, C-O, Ether, Ester), 1144, 1135, 1105, 1073 (s, C-O, Acetal, Ether, Ester).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 206 nm (17000), 230 (12600), 290 (sh, 16800), 306 (16800) [EtOH].

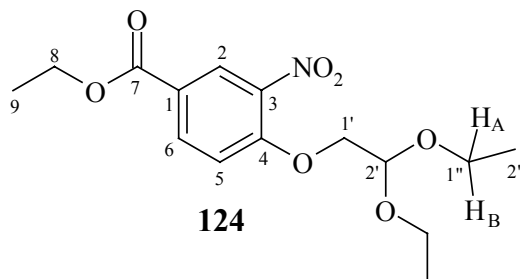
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (297.35): ber. C 60.59, H 7.80, N 4.71; gef. C 60.38, H 7.80, N 4.69.

6.4.8 3-Amino-4-(2,2-diethoxy-ethoxy)-benzoesäureethylester (132)

6.4.8.1 4-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-3-nitrobenzoesäureethylester (124)

Zu einer Lösung von 1.50 g (7.11 mmol) 4-Hydroxy-3-nitrobenzoesäureethylester (**118**) gelöst in 50 mL abs. AcNMe_2 wird unter Eiskühlung 0.40 g (8.5 mmol) NaH (60 %ige Dispersion in Mineralöl) gegeben und nach Erwärmung auf Raumtemp. 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 1.60 mL (10.65 mmol) BAD zugefügt und unter kräftigem Rühren 43 h auf 150 °C erhitzt. Es wird mit H_2O und ges. NaCl-Lösung versetzt und mit CHCl_3 extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung des verbleibenden Rückstands erfolgt durch FC

[100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 5 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)]. Anschließendes Trocknen im Hochvakuum (1 h bei 0.5 mbar/50 °C) liefert 0.75 g (2.3 mmol, 32 %) **124** als glänzenden gelben Feststoff vom Schmp. 63–65 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 1.40 (t, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 9-H), 3.67 (dq, $^2J_{HB,HA} = 9.4$ Hz, $^3J_{HB,2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.81 (dq, $^2J_{HA,HB} = 9.4$ Hz, $^3J_{HA,2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A), 4.18 (d, $^3J_{1',2'} = 5.2$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.39 (q, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, 4 H, 8-H), 4.86 (t, $^3J_{2',1'} = 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.15 (d, $^3J_{5,6} = 8.9$ Hz, 1 H, 5-H), 8.20 (dd, $^3J_{6,5} = 8.8$ Hz, $^4J_{6,2} = 2.2$ Hz, 1 H, 6-H) 8.50 (d, $^4J_{2,6} = 2.2$ Hz, 1 H, 2-H).

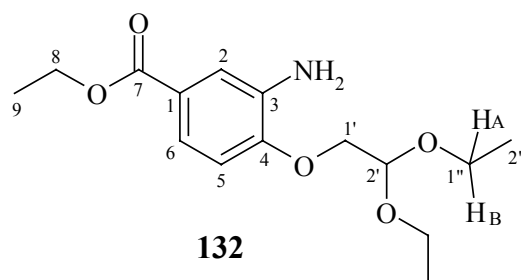
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (q, 1.40^{CHC}, C-9), 15.2 (q, C-2''), 61.5 (t, 4.39^{CHC}, C-8), 64.0 (t, C-1''), 70.8 (t, 4.18^{CHC}, C-1'), 100.5 (d, 4.86^{CHC}, C-2'), 114.3 (d, 7.15^{CHC}, C-5), 123.2 (s, C-1), 127.1 (d, 8.50^{CHC}, C-2), 135.1 (d, 8.20^{CHC}, C-6), 139.5 (s, C-3), 155.1 (s, 4.18^{COL}, C-4), 164.4 (s, 4.39^{COL}, C-7).

MS (GC MS): m/z (%) = 282 (30) [M⁺–OC₂H₅], 208 (11) [M⁺–OC₂H₅–CO–NO₂], 166 (8), 150 (8), 103 (100) [C₂H₅–O⁺=CH–O–C₂H₅].

C₁₅H₂₁NO₇ (327.33)

6.4.8.2 Reduktion von **124** zu **132**

Nach **AAV 6** wird 1.68 g (5.1 mmol) **124** in 150 mL EtOH gelöst und in Gegenwart von 350 mg RANEY-Ni mit H₂ (1 bar) 5 h bei Raumtemp. hydriert und aufgearbeitet. Die Reinigung erfolgt durch FC [100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 5 : 2 + 1 % Et₃N (v/v)]. Da der Rückstand außer Produkt noch zwei schwer trennbare Nebenprodukte enthält, wurden zwei ölige Fraktionen isoliert: Eine erste Fraktion von 0.45 g (93 % GC/MS-Reinheit) und zweite Fraktion von 1.0 g (85 % GC/MS-Reinheit). Insgesamt beträgt die Ausbeute laut GC/MS 1.27 g (4.3 mmol, 84 %). Eine analytische Probe wird weiter durch Flash-Chromatographie gereinigt. Reines **132** wird in Form eines schwach gelblichen Öls erhalten.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (t, $^3J_{2'',1''} = 7.1$ Hz, 6 H, 2''-H), 1.39 (t, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, 3 H, 9-H), 3.66 (dq, $^2J_{\text{HB},\text{HA}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HB},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_B), 3.79 (dq, $^2J_{\text{HA},\text{HB}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HA},2''} = 7.1$ Hz, 2 H, 1''-H_A und 2 H, NH₂), 4.10 (d, $^3J_{1',2'} = 5.3$ Hz, 2 H, 1'-H), 4.34 (q, breit, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, 4 H, 8-H), 4.89 (t, $^3J_{2',1'} = 5.3$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.83 (d, $^3J_{5,6} = 8.4$ Hz, 1 H, 5-H), 7.43 (d, $^4J_{2,6} = 2.1$ Hz, 1 H, 2-H), 7.47 (dd, $^3J_{6,5} = 8.4$ Hz, $^4J_{6,2} = 2.1$ Hz, 1 H, 6-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (q, 1.39^{CHC}, C-9), 15.3 (q, C-2''), 60.5 (t, 4.34^{CHC}, C-8), 62.5 (t, C-1''), 68.8 (t, 4.10^{CHC}, C-1'), 100.2 (d, 4.89^{CHC}, C-2'), 111.0 (d, 6.83^{CHC}, C-5), 115.8 (d, 7.43^{CHC}, C-2), 120.6 (d, 7.47^{CHC}, C-6), 123.7 (s, C-1), 136.2 (s, C-3), 149.7 (s, 4.10^{COL}, C-4), 166.6 (s, 4.34^{COL}, C-7).

MS (GC MS): m/z (%) = 297 (23) [M^+], 252 (12) [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 206 (34), 180 (18), 103 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O}^+ = \text{CH-O-C}_2\text{H}_5$], 75 (49) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-CH=OH}^+$], 47 (26) [HO-CH=OH^+].

FTIR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3476 cm^{-1} , 3373 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3073 (w), 2971 (s), 1713 (vs, C=O), 1517 (s), 1301 (vs), 1251, 1217 (s, vs, C-O, Ether, Ester), 1136, 1107, 1071, 1027 (m, C-O, Acetal, Ether, Ester).

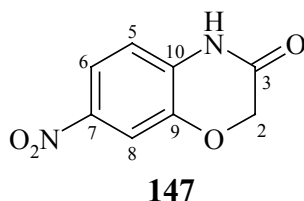
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 220 nm (sh, 17700), 232 (26600), 260 (sh, 9700), 314 (4600) [MeCN].

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (297.35): ber. C 60.59, H 7.80, N 4.71; gef. C 60.33, H 7.73, N 4.50.

6.5 6- und 7-Substituierte 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-one der allgemeinen Struktur VI, X = O (147–154)

6.5.1 7-Nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (147)

Die Darstellung erfolgt abweichend nach SHRIDHAR *et al.*^[57] 5.0 g (86 mmol) KF wird in 40 mL abs. DMF suspendiert und 3.5 mL (32 mmol) Bromessigsäureethylester hinzugefügt. Nach 15 min kräftigem Rühren wird 5.0 g (32 mmol) festes Aminophenol **110** zugegeben, 7–8 h auf 60 °C erhitzt und anschließend 16 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird auf 150 mL Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mehrfach mit H₂O gewaschen. Nach Umkristallisation aus EtOH erhält man 5.72 g (29.5 mmol, 92 %) **147** als blassgraue Nadeln vom Schmp. 225–226 °C (Lit.^[57]: Schmp. 234 °C; 82 % Ausbeute). Aufgrund der unvollständigen analytischen Daten in der Literatur, erfolgt hier eine komplette Charakterisierung von **147**.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.72 (s, 2 H, 2-H), 7.06 (d, ³*J*_{5,6} = 8.7 Hz, 1 H, 5-H) 7.74 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.5 Hz, 1 H, 8-H) 7.89 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.7 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 11.31 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 66.5 (t, C-2), 111.4 (d, 7.74^{CHC}, C-8), 115.6 (d, 7.06^{CHC}, C-5), 118.6 (d, 7.89^{CHC}, C-6), 133.8 (s, C-10), 142.2 (s, 7.89^{COL}, C-7), 142.8 (s, 4.72^{COL}, 7.74^{COL}, C-9), 164.6 (s, 4.72^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 194 (100) [M⁺], 165 (33) [M⁺–HCO], 164 (18) [M⁺–H₂CO], 148 (11) [M⁺–NO₂], 136 (24), 119 (15) [M⁺–HCO,–NO₂], 106 (12).

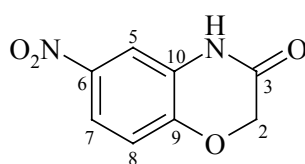
FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3192 cm^{–1}, 3132 (vw, w, (N-H)-Valenzschw.), 3094, 3079, 3056 (w, C-H, aromat.), 1687 (s, C=O), 1596 (m), 1506 (s, N=O), 1415 (m), 1336 (s, N=O), 1324 (s), 1041 (m, C-O), 861 (m, isol. aromat. C-H), 825 (m, zwei benachb. aromat. C-H).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 210 nm (18600), 238 (7800), 302 (sh, 7000), 340 (8700) [MeCN].

C₈H₆N₂O₄ (194.15): ber. C 49.49, H 3.12, N 14.43; gef. C 49.46, H 3.10, N 14.37.

6.5.2 6-Nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (**148**)

Nach SHRIDHAR und GANDHI^[57] lässt sich **148** mit der gleichen wie bei der Versuch 6.5.1 verwendeten Ansatzgröße (5.0 g, 32 mmol Aminophenol **111**) in 32 %iger Ausbeute gewinnen (Reaktionszeit: 8 h bei 60 °C und anschließend 16 h bei Raumtemp.; es wird auf 150 mL Eiswasser gegossen; nach Trocknung des entstandenen orangefarbenen Niederschlags im Hochvakuum erfolgt Umkristallisation aus EtOH). **148** wird als hellbraune Nadeln vom Schmp. 224–225 °C erhalten (Lit.^[57]: Schmp. 235 °C; 59 % Ausbeute). Aufgrund der unvollständigen analytischen Daten in der Literatur, erfolgt hier eine komplette Charakterisierung von **148**.



148

¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.78 (s, 2 H, 2-H), 7.15 (d, ³*J*_{8,7} = 8.9 Hz, 1 H, 8-H), 7.75 (d, ⁴*J*_{5,7} = 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.84 (dd, ³*J*_{7,8} = 8.9 Hz, ⁴*J*_{7,5} = 2.7 Hz, 1 H, 7-H), 11.08 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 66.8 (t, C-2), 110.8 (d, 7.75^{CHC}, C-5), 116.6 (d, 7.15^{CHC}, C-8), 119.2 (d, 7.84^{CHC}, C-7), 127.7 (s, C-10), 141.8 (s, 7.84^{COL}, C-6), 148.7 (s, 4.78^{COL}, 11.08^{COL}, C-9), 163.8 (s, 4.78^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 194 (100) [M⁺], 165 (37) [M⁺–HCO], 164 (19) [M⁺–H₂CO], 148 (16) [M⁺–NO₂], 119 (15) [M⁺–HCO,–NO₂], 106 (15).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3182 cm^{–1}, 3126 (vw, w, (N-H)-Valenzschw.), 3047 (w, C-H, aromat.), 1708 (m, C=O), 1652 (m), 1607 (m), 1520 (m, N=O), 1490 (s), 1344 (s, N=O), 1330 (s), 897 (m, isol. aromat. C-H), 876 (m), 803 (m, zwei benachb. aromat. C-H).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 256 nm (16600), 300 (breit, 4500), 338 (breit, 4400) [MeCN].

C₈H₆N₂O₄ (194.15): ber. C 49.49, H 3.12, N 14.43; gef. C 49.26, H 3.19, N 13.96.

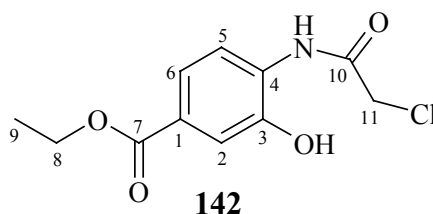
6.5.3 7-Ethoxycarbonyl-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (**149**)

i) 4-(Chloracetamido)-3-hydroxy-benzoesäureethylester (**142**)

Nach AAV **7** aus 2.50 g (13.8 mmol) 4-Amino-3-hydroxy-benzoesäureethylester (**138**)*, 1.25 mL (13.8 mmol) abs. Pyridin und 1.20 mL (13.8 mmol) Chloracetylchlorid in 100 mL

abs. CH_2Cl_2 . Nach Erwärmung auf Raumtemp. wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Der nach Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird durch FC [200 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et_3N (v/v); Präadsorbition an ca. 10 g SiO_2 mit EA] gereinigt. Man erhält 2.37 g (9.2 mmol, 67 %) **142**, hygroskopisches blassrosafarbenes Pulver, Schmp. 160–161 °C.

* **138** wurde nach den allg. bekannten Veresterungs-Prozeduren hergestellt: Eine Suspension von 10 g (65 mmol) 4-Amino-3-hydroxybenzoesäure in 130 mL EtOH und 5 mL konz. H_2SO_4 wird für 7½ h zum Sieden erhitzt. Nach der Zugabe von H_2O zum eingedampften Rückstand, wird mit ges. Na_2CO_3 -Lösung ein schwach basischer pH-Wert eingestellt und mit Et_2O extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 9.33 g (51.5 mmol, 79 %) eines körnigen grauen Pulvers vom Schmp. 95–96 °C (Lit.^[117]: Schmp. 98 °C).



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 1.31 (t, $^3J_{9,8}$ = 7.1 Hz, 3 H, 9-H), 4.28 (q, $^3J_{8,9}$ = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 4.46 (s, 2 H, 11-H), 7.45 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.5 Hz, $^4J_{6,2}$ = 1.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.51 (d, $^4J_{2,6}$ = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 8.18 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 9.64 (s, breit, 1 H, OH), 10.53 (s, breit, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 14.2 (q, C-9), 43.4 (t, C-8), 60.5 (t, C-11), 115.1 (d, C-2), 120.1 (d, C-5), 120.6 (d, C-6), 125.4 (s, C-1), 130.4 (s, C-4), 146.8 (s, C-3), 165.1 (s, C-7), 165.3 (s, C-10).

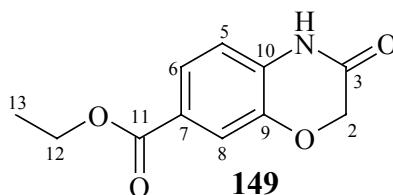
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 257 (37) $[\text{M}^+]$, 239 (14) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}]$, 221 (8) $[\text{M}^+ - \text{HCl}]$, 194 (20) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}, -\text{OC}_2\text{H}_5]$, 181 (100) $[\text{M}^+ - \text{Cl}, -\text{CH}=\text{C}=\text{O}]$, 153 (31), 136 (42).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ (257.67)

ii) Cyclisierung von **142** zu **149** mit NaH als Base

Gemäß AAV 7 wird eine auf 0 °C abgekühlte Lösung von 2.10 g (8.2 mmol) **142** in 150 mL abs. MeCN mit 0.42 g (9.8 mmol, 60 %iger Dispersion in Mineralöl) NaH versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemp. wird 2 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 2 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum auf ein Volumen von ca. 20 mL eingengt und der Rückstand mit H_2O versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mehrfach mit H_2O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet: 1.19 g (5.4 mmol, 66 %)

DC-einheitliches **149**, farbloses, leicht hygroskopisches Pulver, Schmp. 191–192 °C, welches sich leicht rosa verfärbt (kristallisiert als Nadeln aus MeOH).



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 1.30 (t, $^3J_{13,12}$ = 7.1 Hz, 3 H, 13-H), 4.28 (q, $^3J_{12,13}$ = 7.1 Hz, 2 H, 12-H), 4.65 (s, 2 H, 2-H), 6.99 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.44 (d, $^4J_{8,6}$ = 1.8 Hz, 1 H, 8-H), 7.58 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.2 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 11.06 (s, breit, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 14.1 (q, C-13), 60.6 (t, 4.28^{CHC}, C-12), 66.6 (t, 4.65^{CHC}, C-2), 115.6 (d, 6.99^{CHC}, C-5), 116.6 (d, 7.44^{CHC}, C-8), 124.0 (d, 7.58^{CHC}, C-6), 124.4 (s, 6.99^{COL}, 7.44^{COL}, C-10), 131.7 (s, 7.58^{COL}, C-7), 142.8 (s, 4.65^{COL}, 6.99^{COL}, 7.44^{COL}, C-9), 164.9* (s, C-11), 165.0* (s, C-3)

* Die Signale für C-3 und C-11 lassen sich nicht sicher zuordnen; sie können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 221 (90) $[\text{M}^+]$, 193 (18) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4]$, 176 (100) $[\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5]$, 164 (19) $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2 - \text{HCO}]$, 148 (15) $[\text{M}^+ - \text{COOC}_2\text{H}_5]$, 119 (8) $[\text{M}^+ - \text{COOC}_2\text{H}_5 - \text{HCO}]$.

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3191 cm^{-1} , 3122 (m, (N-H)-Valenzschw.), 3070 (m, C-H, aromat.), 2990 (m), 2908 (m), 1718 (s, C=O, Ester), 1688 (s, C=O, Lactam), 1610 (s), 1424 (s), 1282 (s), 1239 (s, C-O) 1098 (s), 1050 (s, C-O), 825 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 222 nm (24200), 264 (sh, 11200), 270 (sh, 14500), 278 (sh, 16200), 304 (10200) [EtOH].

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (221.21): ber. C 59.72, H 5.01, N 6.33; gef. C 59.66, H 5.01, N 6.65.

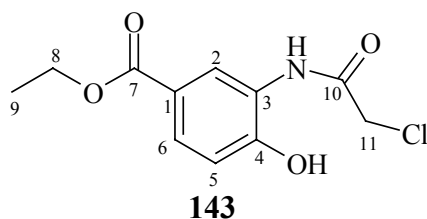
6.5.4 6-Ethoxycarbonyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (150)

i) 3-(Chloracetamido)-4-hydroxy-benzoesäureethylester (143)

Nach **AAV 7** aus 1.50 g (8.3 mmol) 3-Amino-4-hydroxy-benzoesäureethylester* (**112**), 0.75 mL (8.3 mmol) abs. Pyridin und 0.70 mL (8.3 mmol) Chloracetylchlorid in 100 mL abs. CH_2Cl_2 . Nach Erwärmung auf Raumtemp. wird 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Aufarbeitung erhält man einen hellorangefarbenen festen Rückstand, welcher zur Reinigung zuerst aus *n*-Hexan unter Zugabe von wenig EA umkristallisiert wird. Dabei fällt das

gewünschte Produkt nur teilweise aus. Es wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet (0.89 g). Zur Verbesserung der Ausbeute wird die Mutterlauge durch FC [100 g SiO₂, *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt: 1.23 g (4.8 mmol, 58 %) **143**, blassrosa Pulver, Schmp. 170–171 °C.

* **112** wurde nach den allg. bekannten Veresterung-Prozeduren aus 10 g (65 mmol) 3-Amino-4-hydroxybenzoesäure und 5 mL konz. H₂SO₄ in 130 mL EtOH hergestellt. Es wird 4 h zum Sieden erhitzt. Nach der Zugabe von H₂O zum eingedampften Rückstand, wird mit ges. Na₂CO₃-Lösung ein schwach basischer pH-Wert eingestellt und mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird mehrfach mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, anschließend mit MgSO₄ getrocknet und abdestilliert. Man erhält 5.6 g (30.9 mmol, 48 %) eines hellbraunen Pulvers vom Schmp. 89 °C (Lit.^[117]: Schmp. 84 °C).



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.30 (t, ³J_{9,8} = 7.1 Hz, 3 H, 9-H), 4.27 (q, ³J_{8,9} = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 4.42 (s, 2 H, 11-H), 6.99 (d, ³J_{5,6} = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.64 (dd, ³J_{6,5} = 8.4 Hz, ⁴J_{6,8} = 2.1 Hz, 1 H, 6-H), 8.58 (d, ⁴J_{2,6} = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 9.58 (s, breit, 1 H, OH), 10.97 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 14.2 (q, C-9), 43.3 (t, C-8), 60.2 (t, C-11), 114.8 (d, C-5), 120.5 (d, C-2), 122.8 (s, C-1), 125.5 (d, C-6), 126.7 (s, C-3), 152.1 (s, C-4), 165.0 (s, C-7), 165.4 (s, C-10).

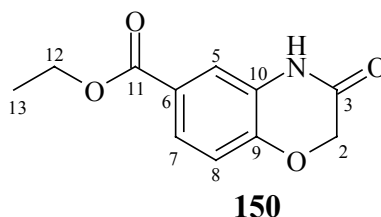
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 257 (17) [M⁺], 239 (16) [M⁺–H₂O], 221 (65) [M⁺–HCl], 211 (31), 194 (58), 176 (100) [M⁺(**150**)–OC₂H₅], 164 (19), 148 (15), 51 (13) [CH₂Cl⁺].

C₁₁H₁₂ClNO₄ (257.67)

ii) Cyclisierung von **143** zu **150** mit NaH als Base

Nach **AAV 7** wird eine auf 0 °C abgekühlte Lösung von 0.80 g (3.1 mmol) **143** in 100 mL abs. MeCN mit 0.16 g (3.7 mmol, 60 %iger Dispersion in Mineralöl) NaH versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemp. wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend 2½ h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit H₂O versetzt, mehrfach mit EA extrahiert und die abgetrennte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Der Extrakt wird im Vakuum auf ein Volumen von ca. 20 mL eingengt, an ca.

8–9 g SiO₂ präadsorbiert und durch FC [100 g SiO₂, *n*-Hexan : EA = 5 : 3 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt: 0.50 g (2.26 mmol, 73 %) **150**, farbloses Pulver, Schmp. 149–150 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.31 (t, ³*J*_{13,12} = 7.1 Hz, 3 H, 13-H), 4.29 (q, ³*J*_{12,13} = 7.1 Hz, 2 H, 12-H), 4.67 (s, 2 H, 2-H), 7.04 (d, ³*J*_{8,7} = 8.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.54 ("dd"*, 1 H, 7-H), 7.56 (d, ⁴*J*_{5,7} = 2.1 Hz, 1 H, 5-H), 10.87 (s, 1 H, NH).

* ³*J*_{7,8} - und ⁴*J*_{7,5} -Kopplungen sind nicht aufgelöst.

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 14.2 (q, C-13), 60.6 (t, 4.29^{CHC}, C-12), 66.7 (t, 4.67^{CHC}, C-2), 116.2 (d, 7.04^{CHC}, C-8), 116.6 (d, 7.54^{CHC}, C-7), 123.8* (s, C-10), 124.6 (d, 7.56^{CHC}, C-5), 127.2* (s, C-6), 147.1 (s, 4.67^{COL}, 7.56^{COL}, C-9), 164.1 (s, 4.67^{COL}, C-3), 165.0 (s, 4.67^{COL}, 4.29^{COL}, C-11).

* Die Signale für C-6 und C-10 lassen sich nicht sicher zuordnen; sie können auch umgekehrt sein.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 221 (68) [M⁺], 206 (14) [M⁺–CH₃], 193 (37) [M⁺–C₂H₄], 176 (100) [M⁺–OC₂H₅], 164 (30) [M⁺–C₂H₂–HCO], 148 (24) [M⁺–COOC₂H₅], 106 (14).

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3202 cm^{–1}, 3126 (m, NH), 3096, 3052, 3039 (m, C-H, arom.), 1709 (vs, C=O), 1692 (vs, C=O), 1615 (s), 1499 (s), 1396 (s), 1298 (vs), 1272, 1220 (s, vs, C-O, Ester und Ether), 1040, 1024 (s, C-O, Ester und Ether), 873 (m), 817 (s).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 216 nm (sh, 21600), 236 (35000), 256 (sh, 7400), 262 (sh, 7200), 272 (6000), 296 (sh, 3600), 306 (sh, 3100) [EtOH].

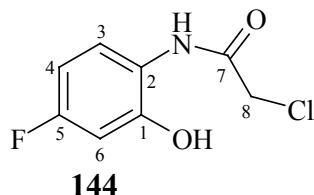
C₁₁H₁₁NO₄ (221.21): ber. C 59.72, H 5.01, N 6.33; gef. C 59.70, H 4.94, N 6.28.

6.5.5 7-Fluor-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (**151**)

i) 2-(Chloracetamido)-5-fluorophenol (**144**)

Der Reduktionsschritt wird nach **AAV 6** mit 3 g (19 mmol) 5-Fluor-2-nitrophenol (**139**) und 0.5 g RANEY-Ni in 50 mL EtOH durchgeführt. Es wird 7 h mit H₂ (1 bar) bei Raumtemp. hydriert. Der nach Aufarbeitung (gemäß **AAV 6**) erhaltene Rückstand wird ohne weitere Reinigung in 80 mL CH₂Cl₂ aufgenommen und gemäß **AAV 7** mit 2.7 mL (19 mmol)

Triethylamin und 1.6 mL (19 mmol) Chloracetylchlorid versetzt. Es wird 36 h bei Raumtemp. unter N₂ gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Flash-Filtration [200 g SiO₂; EA + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Aus dem erhaltenen Rohprodukt gewinnt man durch Umkristallisation aus *n*-Hexan unter Zugabe von wenig EA 2.0 g (9.8 mmol, 52 %) **144** als goldene Nadeln vom Schmp. 138–139 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 4.03 (s, 2 H, 8-H), 6.45 (td, $|^3J_{(H,F)}|$ = 8.6 Hz, $^4J_{4,6}$ = 2.8 Hz, $^3J_{4,3}$ = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 6.50 (dd, $^4J_{6,4}$ = 2.8 Hz, $|^3J_{(H,F)}|$ = 9.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.81 (dd, $^3J_{3,4}$ = 8.9 Hz, $|^4J_{(H,F)}|$ = 5.1 Hz, 1 H, 6-H), 8.84 (s, breit, 1 H), 9.75 (s, breit, 1 H).

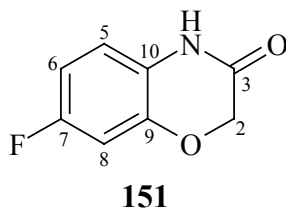
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 42.5 (t, C-8), 102.5 (d, $|^2J_{(C,F)}|$ = 25.3 Hz), 105.1 (d, $|^2J_{(C,F)}|$ = 22.2 Hz), 120.8 (d, $|^3J_{(C,F)}|$ = 9.7 Hz, C-3), 121.5 (s, $|^4J_{(C,F)}|$ = 3.1 Hz, C-2), 147.9 (s, $|^3J_{(C,F)}|$ = 11.3 Hz, C-1), 159.1 (s, $|^1J_{(C,F)}|$ = 242.8 Hz, C-5), 163.5 (s, C-7).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 203 (25) [M⁺], 167 (53) [M⁺–HCl (M⁺ von **151**)], 154 (15), 138 (58) [M⁺(**151**)–HCO], 127 (100) [M⁺–Cl, –CH=C=O], 51 (13) [CH₂Cl⁺].

C₈H₇ClFNO₂ (203.60)

ii) Cyclisierung von **144** zu **151** mit K₂CO₃ als Base

Nach AAV 7 aus 1.60 g (7.85 mmol) **144** und 1.24 g (9.3 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ in 100 mL abs. Aceton. Der Ansatz wird 9 h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung filtriert man das Reaktionsgemisch und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Umkristallisation des verbleibenden Rückstandes aus *n*-Hexan/EA ergibt 1.14 g (6.8 mmol, 87 %) **151**, farblose Nadeln, Schmp. 199–200 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.59 (s, 2 H, 2-H), 6.80 (td, $^3J_{6,5}$ = 8.7 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.8 Hz, $|^3J_{(H,F)}|$ = 8.65 Hz, 1 H, 6-H), 6.87 und 6.90* ("t" bzw. "dd", 2 H, 5-H, 8-H), 10.73 (s, 1 H, NH).

* Die Signale für 5-H und 8-H überlappen und sind gruppiert in "t" und "dd", wie o.a. zentriert; auf eine Bestimmung der entsprechenden Kopplungskonstanten wurde verzichtet.

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 66.6 (t, C-2), 104.0 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 26.3$ Hz, C-8), 108.6 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 22.8$ Hz, C-6), 116.3 (d, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 9.8$ Hz, C-5), 123.9 (s, $|^4J_{(\text{C},\text{F})}| = 2.8$ Hz, C-10), 144.0 (s, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 12.2$ Hz, 4.59^{COL}, C-9), 157.7 (s, $|^1J_{(\text{C},\text{F})}| = 238.6$ Hz, C-7), 164.2 (s, 4.59^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 167 (100) $[\text{M}^+]$, 138 (90) $[\text{M}^+ - \text{HCO}]$, 126 (15), 124 (8) $[\text{M}^+ - \text{NH} - \text{C}=\text{O}]$, 111 (26) $[\text{M}^+ - \text{HCO}, -\text{HCN}]$.

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3339 cm^{-1} , 3198 (w, m, (N-H)-Valenzschw.), 3082 (m, C-H, arom.), 2983 (m), 2899 (m), 1677 (vs, C=O), 1623 (s), 1509 (vs), 1406 (s), 1150 (vs, C-F), 1112 (s), 1041 (s, C-O), 852 (s), 803 (s).

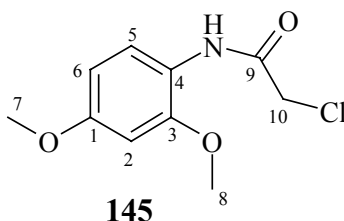
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 210 nm (28900), 244 (sh, 5300), 256 (6400), 284 (3800), 298 (sh, 200) [EtOH].

$\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}_2$ (167.14): ber. C 57.49, H 3.62, N 8.38; gef. C 57.43, H 3.63, N 8.28.

6.5.6 7-Methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (152)

i) 4-(Chloracetamido)-resorcin-dimethylether (145)

Die Synthese erfolgt nach Lit.^[63a] Man erhält **145** in 75 %iger Ausbeute als hellorange Nadeln (aus *n*-Hexan/EA) vom Schmp. 88–89 °C (Lit.^[63a]: Schmp. 88–89 °C; 72 % Ausbeute).



^1H NMR (200.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.74* (s, 3H, 7-H), 3.84* (s, 3H, 8-H), 4.32 (s, 2H, 10-H), 6.50 (dd, $^3J_{6,5} = 8.8$ Hz, $^4J_{6,2} = 2.7$ Hz, 1H, 6-H), 6.63 (d, $^4J_{2,6} = 2.6$ Hz, 1H, 2-H), 7.74 (d, $^3J_{5,6} = 8.8$ Hz, 1H, 5-H), 9.38 (s, breit, 1H, NH).

* Die Signale können auch vertauscht sein.

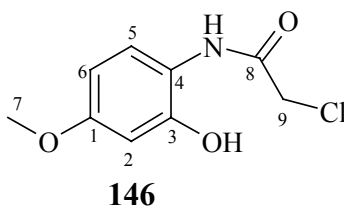
^{13}C NMR (50.3 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 43.4 (t, C-10), 55.5 (q, C-7), 55.9 (q, C-8), 99.0 (d, C-2), 104.3 (d, C-6), 119.8 (s, C-4), 123.3 (d, C-5), 151.5 (s, C-3), 157.3 (s, C-1), 164.6 (s, C-9).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 229 (100) [M^+], 180 (29) [$M^+ - CH_2Cl$], 153 (47), 152 (53), 138 (73), 124 (24), 51 (8) [CH_2Cl^+].

C₁₀H₁₂ClNO₃ (229.66)

ii) 4-(Chloracetamido)-3-hydroxyanisol (146**)**

Nach Lit.^[63a] wird eine auf 0 °C abgekühlte Lösung von 5.05 g (22 mmol) **145** in 110 mL abs. CH₂Cl₂ innerhalb von 15 min portionsweise mit 8.78 g (66 mmol) wasserfreiem AlCl₃ versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemp. wird 16 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Der gebildete farblose Niederschlag wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das Filtrat wird durch Extraktion mit EA weiter aufgearbeitet. Der resultierende organische Extrakt wird mit MgSO₄ getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand durch FC [100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 7 : 4 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Aus dem o. a. farblosen Niederschlag lässt sich **146** auch mittels Umkristallisation aus *n*-Hexan/EA gewinnen. Insgesamt erhält man 3.86 g (17.9 mmol, 81 %) **146** (Schmp: 161–162 °C; Lit.^[63a]: Schmp. 161–162 °C; 76 % Ausbeute).



¹H NMR (200.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.68 (s, 3 H, 7-H), 4.32 (s, 2 H, 9-H), 6.37 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.8 Hz, ⁴*J*_{6,2} = 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.45 (d, ⁴*J*_{2,6} = 2.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.64 (d, ³*J*_{5,6} = 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 9.36 (s, breit, 1 H), 9.93 (s, breit, 1 H).

¹³C NMR (50.3 MHz, [D₆]DMSO): δ = 43.4 (t, C-9), 55.2 (q, C-7), 101.7 (d, C-2), 104.0 (d, C-6), 118.9 (s, C-4), 123.5 (d, C-5), 149.6 (s, C-3), 157.3 (s, C-1), 164.6 (s, C-8).

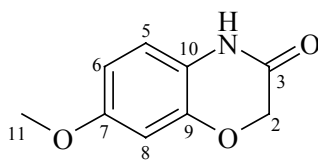
MS (GC MS): m/z (%) = 215 (66) [M^+], 166 (17), 139 (100) [$M^+ - Cl, -CH=C=O$], 138 (39), 124 (40), 110 (35).

C₉H₁₀ClNO₃ (215.64)

iii) Cyclisierung von **146 zu **152** mit K₂CO₃ als Base**

Nach AAV 7 wird eine Suspension aus 3.86 g (17.9 mmol) **146** und 2.76 g (20 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ in 100 mL abs. Aceton 8 h zum Sieden erhitzt. Es wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Flash-Filtration des erhaltenen Rückstandes [100 g SiO₂;

n-Hexan : EA = 3 : 2 + 1 % Et₃N (v/v); Präadsorbtion an ca. 10 g SiO₂] ergibt 3.15 g (17.6 mmol, 98 %) **152**, weißes Pulver, Schmp. 155 °C (Lit.^[63a]: Schmp. 164–165 °C; 78 % Ausbeute). Die Verbindung ist literaturbekannt.^[62, 63a, 118] Zur Bestimmung ihrer kosmetischen Eigenschaften sollte ein möglichst elementaranalysenreines Produkt vorliegen. Um dies zu gewährleisten, wurde eine komplette Charakterisierung durchgeführt.

**152**

¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.69 (s, 3 H, 11-H), 4.52 (s, 2 H, 2-H), 6.54 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.57 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.80 (d, ³*J*_{5,6} = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 10.53 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 55.4 (q, C-11), 66.7 (t, C-2), 102.4 (d, C-8), 107.7 (d, C-6), 116.2 (d, C-5), 120.6 (s, C-10), 144.1 (s, C-9), 155.4 (s, C-7), 164.1 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 179 (100) [M⁺], 164 (15) [M⁺–CH₃], 150 (20) [M⁺–HCO], 136 (27), 122 (10).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3193 cm^{–1} (w, (N-H)-Valenzschw.), 3071, 3001 (w, C-H, aromat.), 2971 (w), 2908 (w), 1676 (s, C=O), 1610 (m), 1513 (s), 1399 (m), 1273, 1237 (m, m, C-O), 1122 (m), 1039 (m, C-O), 798 (s).

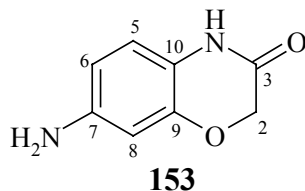
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 208 nm (30500), 260 (8700), 294 (sh, 4100) [MeCN].

C₉H₉NO₃ (179.17): ber. C 60.33, H 5.06, N 7.82; gef. C 60.24, H 5.16, N 7.58.

6.5.7 7-Amino-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (**153**)

2.50 g (12.9 mmol) **147**, 3.18 g Fe-Pulver und 5.5 mL Eisessig in 80 mL EtOH werden 12 h zum Sieden erhitzt. Es wird im Vakuum weitgehend eingeeengt und der Rückstand mit 120 mL Eiswasser versetzt. Der entstandene, nahezu weiße Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Filtrat wird beiseite gestellt. Der getrocknete Feststoff wird in Aceton aufgenommen, abfiltriert, das Filtrat zur Trockene abdestilliert und der erhaltene Rückstand durch Flash-Filtration [50 g SiO₂; Aceton + 1 % Et₃N (v/v); Präadsorbtion an ca. 8 g SiO₂ mit Aceton] gereinigt. Das o. a. Filtrat wird mit EA extrahiert,

der organische Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und der eingedampfte Rückstand (1.0 g) durch FC [100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 2 : 5 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Man erhält insgesamt 1.89 g (11.5 mmol, 89 %) **153** als weißes Pulver vom Schmp. 215–216 °C (Lit.^[60]: 220 °C), welches sich nach Monaten leicht braun verfärbt. Da in Literatur außer dem Schmp. keine analytischen Daten angegeben sind, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung von **153**.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.43 (s, 2 H, 2-H), 4.88 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.17* (dd, ³*J*_{6,5} = 8.2 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.3 Hz, 1 H, 6-H), 6.20* (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.57 (d, ³*J*_{5,6} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 10.27 (s, breit, 1 H, NH).

* Die Signale fallen zusammen.

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 66.8 (t, C-2), 101.9 (d, 6.20^{CHC}, C-8), 107.9 (d, 6.17^{CHC}, C-6), 116.3 (d, 6.57^{CHC}, C-5), 116.6 (s, C-10), 144.2 (s, 4.43^{COL}, 6.20^{COL}, C-9), 145.0 (s, C-7), 163.9 (s, 4.43^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 164 (100) [M⁺], 149 (18), 136 (24), 135 (37) [M⁺–HCO], 121 (9), 108 (10) [M⁺–HCO,–HCN].

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3395 cm^{–1}, 3374, 3313, 3184, 3121 (w, (N-H)-Valenzschw.), 3072, 3041 (w, C-H, arom.), 1673 (s, C=O), 1614 (m), 1515 (m), 1406 (m), 1173 (m), 865 (m), 847(m), 807 (m, zwei benachb. arom. C-H).

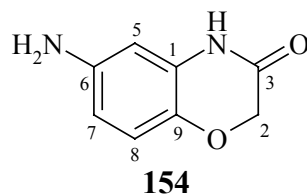
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 212 nm (sh, 21600), 272 (9200), 312 (sh, 3000) [MeCN].

C₈H₈N₂O₂ (164.16): ber. C 58.53, H 4.91, N 17.06; gef. C 58.74, H 4.98, N 16.57.

6.5.8 6-Amino-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (154)

Es werden 2.0 g (10.3 mmol) **148**, 2.54 g Fe-Pulver und 4.4 mL Eisessig in 30 mL EtOH eingesetzt. Nach 7 h Sieden wird das Reaktionsgemisch im Vakuum weitgehend eingengt und der Rückstand mit 120 mL Eiswasser versetzt, wobei ein leicht bräunlicher Niederschlag ausfällt. Er wird abgesaugt, gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Filtrat wird beiseite gestellt. Die Reinigung des Niederschlags erfolgt durch Flash-Filtration [50 g SiO₂; Aceton + 1 % Et₃N, (v/v); Präadsorption an ca. 8 g SiO₂ mit Aceton]. Das o. a. Filtrat wird

mit EA extrahiert, der organische Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und der eingedampfte feste Rückstand durch FC [100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 1 : 10 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt: 1.43 g (8.7 mmol, 85 %) **154**, weißes Pulver, Schmp. 249–250 °C (Zers.) (Lit.^[60]: 255 °C), welches sich analog zu **153** nach Monaten bräunlich verfärbt. Da in Literatur außer dem Schmp. keine analytischen Daten angegeben sind, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung von **154**.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.38 (s, 2 H, 2-H), 4.83 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.12 (dd, ³*J*_{7,8} = 8.4 Hz, ⁴*J*_{7,5} = 2.5 Hz, 1 H, 7-H), 6.18 (d, ⁴*J*_{5,7} = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.63 (d, ³*J*_{5,6} = 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 10.46 (s, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 67.0 (t, C-2), 101.5 (d, 6.18^{CHC}, C-5), 108.3 (d, 6.12^{CHC}, C-7), 116.3 (d, 6.63^{CHC}, C-8), 127.6 (s, 6.18^{COL}, C-10), 134.1 (s, 4.68^{COL}, 10.46^{COL}, C-9), 165.7 (s, 4.38^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 164 (100) [M⁺], 149 (8), 135 (18) [M⁺–HCO], 126 (15), 108 (8) [M⁺–HCO,–HCN].

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3396 cm^{–1}, 3329, 3138 (m, (N-H)-Valenzschw.), 3085, 3064, 3038 (m, C-H, aromat.), 2916 (m), 1699 (s C=O), 1612 (s), 1503 (s), 1405 (s), 1213 (s, C-O), 848 (m, isol. aromat. C-H), 823 (m, zwei benachb. aromat. C-H).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 224 nm (breit, 31400), 316 (breit, 3900) [MeCN].

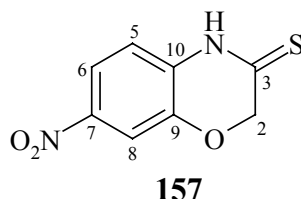
C₈H₈N₂O₂ (164.16): ber. C 58.53, H 4.91, N 17.06; gef. C 58.59, H 5.25, N 16.69.

6.6 6- und 7-Substituierte 2*H*-1,4-Benzoxazin-3(4*H*)-thione der allgemeinen Struktur VII, X = O (157–162)

6.6.1 7-Nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-thion (157)

Nach AAV 8 mit einem Ansatz aus 1.94 g (10 mmol) **147**, 2.22 g (10 mmol) P₂S₅ und 1.4 mL (10 mmol) Triethylamin in 30 mL MeCN. Die Suspension wird 24 h bei Raumtemp. unter N₂ gerührt. Nach der Zugabe von Eiswasser wird der entstandene rot-braune Niederschlag abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Laut DC-Analyse enthält der Niederschlag außer Produkt ein rotfarbenes Nebenprodukt in nahezu gleichen Mengen. Graduierter FC* des Feststoffs [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 7 : 2 + 1 % Et₃N (v/v) und anschließend EA] ergibt 1.1 g (5.2 mmol, 52 %) **157** als gelbes Pulver, vom Schmp. 199–200 °C (Lit.^[73a]: Schmp. 201–203 °C; Ausbeute 84.1 %). Da in Lit.^[73a] keine vollständigen analytischen Daten angegeben sind, erfolgt hier eine komplette Charakterisierung von **157**.

* Das Feststoffgemisch ist schwer löslich in dem verwendeten Laufmittelgemisch; eine anschließende Eluierung mit EA ist daher notwendig.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.99 (s, 2 H, 2-H), 7.26 (d, ³*J*_{5,6} = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.81 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.94 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.7 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 13.16 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 72.2 (t, C-2), 111.7 (d, C-8), 116.4 (d, C-5), 118.6 (d, C-6), 131.5 (s, C-10), 143.4 (s, C-7), 144.6 (s, C-9), 192.6 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 (100) [M⁺], 177 (17) [M⁺–HS], 164 (32) [M⁺–NO₂], 147 (15), 119 (15), 109 (15).

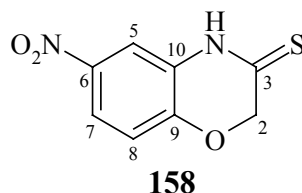
FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3173 cm^{–1}, 3148, 3110 (w, (N-H)-Valenzschw.), 3078, 3031, 3010 (w, C-H aromat.), 1511 (m, N=O), 1329 (m, N=O), 1148 (m, C=S), 1118 (m), 815 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 196 nm (18800), 208 (sh, 16500), 234 (11300), 252 (sh, 8400), 320 (sh, 11700), 362 (breit, 22300) [MeCN].

C₈H₆N₂O₃S (210.21): ber. C 45.71, H 2.88, N 13.33; gef. C 45.99, H 3.00, N 13.61.

6.6.2 6-Nitro-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-thion (158)

Nach AAV 8 aus 0.52 g (2.7 mmol) **148**, 0.6 g (2.7 mmol) P₂S₅, 0.38 mL (2.7 mmol) Triethylamin in 10 mL MeCN und einer Reaktionszeit von 72 h bei Raumtemp. unter N₂. Nach der Zugabe von 60 mL Eiswasser wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit H₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Eine Umkristallisation aus EtOH ermöglicht eine partielle Abtrennung des Produkts vom tiefgefärbten Nebenprodukt und vollständige Entfernung der phosphorhaltigen Nebenprodukten und ergibt **158** in nahezu reiner Form als ziegelrotes Pulver (0.46 g, 82 % Rohausbeute) vom Schmp. 205–206 °C (Lit.^[73b]: 204–206 °C; Ausbeute 72 %). Um Produktverluste zu vermeiden, wurde auf weitere Reinigungsversuche verzichtet.



¹H NMR (200.1 MHz, [D₆]Aceton): δ = 4.92 (s, 2 H, 2-H), 7.08 (d, ³*J*_{5,6} = 8.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.86 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.9 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.6 Hz, 1 H, 6-H) 7.94 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 11.70 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (50.3 MHz, [D₆]DMSO): δ = 72.4 (t, C-2), 111.7 (d, C-5), 117.1 (d, C-8), 121.1 (d, C-7), 126.1 (s, C-10), 141.9 (s, C-6), 150.4 (s, C-9), 191.0 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 (100) [M⁺], 178 (20), 164 (30) [M⁺–NO₂], 149 (20), 137 (16) [M⁺–HS, –CH₂CN], 125 (20), 111 (32).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3170 cm^{–1}, 3113 (w, (N-H)-Valenzschw.), 3080, 3114 (m, C-H arom.), 1549 (m), 1517 (s, N=O), 1493 (s), 1330 (s, N=O), 1137 (m, C=S), 998 (m), 831 (m), 739 (m).

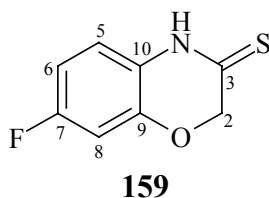
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 194 nm (16300), 212 (sh, 11800), 242 (sh, 7300), 302 (breit, 20200) [MeCN].

C₈H₆N₂O₃S (210.21): ber. C 45.71, H 2.88, N 13.33; gef. C 45.53, H 3.06, N 13.71.

6.6.3 7-Fluor-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-thion (159)

Gemäß AAV 8 aus 0.75 g (4.5 mmol) **151**, 1.0 g (4.5 mmol) P₂S₅ und 0.64 mL (4.6 mmol) Triethylamin in 25 mL MeCN. Es wird 3 d bei Raumtemp. unter N₂ gerührt und danach mit

80 mL Eiswasser versetzt, wobei ein brauner Niederschlag ausfällt. Da gleichzeitig mit dem Produkt auch phosphorhaltige Nebenprodukte, überwiegend nicht löslich in gängigen organischen Lösungsmitteln (auch EA) ausfallen, wurde statt einer Filtration und weiterer Aufarbeitung des Feststoffes die Extraktion mit EA bevorzugt. Die abgetrennte organische Phase wird abfiltriert, mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend abdestilliert. DC-Untersuchung des verbleibenden Rückstandes zeigt wie bei Versuch 6.6.1 außer dem Hauptspot ein orangefarbenes Nebenspot und die beiden Spots überlappen. Das Produkt lässt sich vom o. a. Nebenprodukt schwer und unvollständig befreien. Nach zweimaliger FC [jeweils 100 g SiO_2 , n -Hexan : EA = 7 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] gewinnt man 0.44 g (2.4 mmol, 54 %) **159** als nahezu reines gelb-orangefarbenes Pulver vom Schmp. 199–200 °C [goldene Nadeln aus (n -Hexan/EA)]. Ein zweifacher Ansatz ergab eine Ausbeute von 36 %.



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 4.74 (s, 2 H, 2-H), 6.65–6.71 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.05–7.08 (m, $|^4J_{(\text{H},\text{F})}|$ = 5.2 Hz, $^3J_{5,6}$ = 8.4 Hz, 1 H, 5-H), 11.44 (s, breit, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 73.4 (t, C-2), 105.1 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}|$ = 26.6 Hz, 7.05^{COL}, C-6), 109.8 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}|$ = 23.3 Hz, 7.05^{COL} 6.65^{COL}, C-8), 117.9 (d, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}|$ = 10.0 Hz, 7.05^{CHC}, C-5), 124.2 (s, C-10), 147.3 (s, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}|$ = 12.4 Hz, 4.74^{COL}, C-9), 160.4 (s, $|^1J_{(\text{C},\text{F})}|$ = 242.6 Hz, C-7), 191.5 (s, 4.74^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 183 (100) $[\text{M}^+]$, 150 (81) $[\text{M}^+ - \text{HS}]$, 138 (27), 122 (15), 109 (21), 95 (15), 70 (15) $[\text{H}_2\text{C}=\text{N}=\text{C}=\text{S}^+]$.

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442 cm^{-1} (breit), 3175, 3125 (m, NH), 3090, 3029, 3008, 3001 (m, C-H, aromat.), 1561 (s), 1505 (vs), 1091 (s, C=S), 1016 (s), 996 (s), 853 (m), 847 (m), 802 (m).

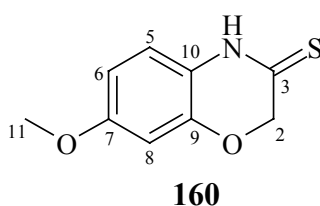
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 250 nm (9200), 322 (breit, 18000) [EtOH].

$\text{C}_8\text{H}_6\text{FNOS}$ (183.205): ber. C 52.45, H 3.30, N 7.65; gef. C 52.42, H 3.24, N 7.39.

6.6.4 7-Methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion (160)

Gemäß AAV 8 versetzt man eine auf 0–5 °C abgekühlte Suspension von 1.50 g (8.4 mmol) **152** und 1.86 g (8.4 mmol) P_2S_5 in 20 mL MeCN mit 1.2 mL (8.55 mmol) Triethylamin,

wobei die Reaktionslösung kirschrot wird. Nach Erwärmung auf Raumtemp. wird 4 d bei dieser Temperatur unter N_2 gerührt. Dann wird mit 170 mL Eiswasser versetzt, der rote ausgefallene Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. DC-Untersuchung des Niederschlages zeigt das Hauptspot und ein gelbfarbener Nebenspot, die in verschiedenen Laufmitteln überlappen. Das Produkt lässt sich vom Nebenprodukt schwer befreien. FC des Rohprodukts [100 g SiO_2 , *n*-Hexan : EA = 5 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] ergibt 1.21 g (6.2 mmol, 74 %) **160** als gelbes Pulver vom Schmp. 159–160 °C (kristallisiert aus Aceton als Plättchen). Durchführung der Reaktion in THF (halber Ansatz: 0.75 g, Reaktionszeit: 4 d) führt zu einer Ausbeute von 24 %, wobei viel Edukt zurückgewonnen wird.



1H NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.82 (s, 3 H, 11-H), 4.90 (s, 2 H, 2-H), 6.56 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.6 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 6.60 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 6.88 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 10.29 (s, breit, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 55.7 (q, C-11), 72.5 (t, C-2), 102.9 (d, 6.60^{CHC}, C-8), 108.2 (d, 6.56^{CHC}, C-6), 116.4 (d, 6.88^{CHC}, C-5), 119.5 (s, C-10), 146.4 (s, 4.90^{COL}, 6.60^{COL}, C-9), 157.9 (s, 3.82^{COL}, C-7), 189.2 (s, 4.90^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 195 (100)[M^+], 180 (8) [$M^+ - CH_3$], 162 (85) [$M^+ - HS$], 149 (16), 134 (7), 120 (7).

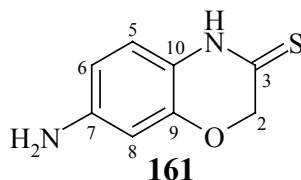
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3171 cm^{-1} , 3150, 3113 (m, (N-H)-Valenzschw.), 3033, 3002 (m, C-H aromat.), 2831 (m, C-H, Ether), 1621 (s), 1547 (vs), 1393 (s), 1272 (s, C-O, Ether), 1193 (s, C=S), 1091 (s), 1023 (s), 844 (s), 803 (s).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 246 nm (sh, 7200), 254 (8400), 262 (7000), 268 (3800), 332 (breit, 18100) [EtOH].

$C_9H_9NO_2S$ (195.24): ber. C 55.37, H 4.65, N 7.17, S 16.42; gef. C 55.33, H 4.58, N 7.17, S 16.44.

6.6.5 7-Amino-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-thion (**161**)

Nach **AAV 8** aus 0.75 g (4.6 mmol) **153**, 1.23 g (5.5 mmol) P_2S_5 und 0.8 mL (5.7 mmol) Triethylamin in 80 mL 1,4-Dioxan. Der Ansatz wird 4 d bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Der eingeeengte Rückstand wird mit Eiswasser versetzt, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Analog zur Versuch 6.6.3 wurde die Extraktion mit EA statt einer Filtration bevorzugt. Die abgetrennte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem erhaltenen Rückstand gewinnt man durch FC [50 g SiO_2 , *n*-Hexan : EA = 6 : 5 + 1 % Et_3N (v/v), Präadsorbition an ca. 4 g SiO_2 mit Aceton], 0.44 g (2.4 mmol, 53 %) **161** als zitronengelbes Pulver (Braunfärbung nach Wochen) vom Schmp. 222–223 °C (Plättchen aus *n*-Hexan/EA). Diese Ansatzgröße liefert die beste Ausbeute.



1H NMR (400.1 MHz, $[D_6]DMSO$): δ = 4.68 (s, 2 H, 2-H), 5.22 (s, breit, 2 H, NH_2), 6.17–6.19* (\underline{ABX} , 2 H, 6-H, 8-H), 6.78* (\underline{ABX} , 1 H, 5-H), 12.46 (s, breit, 1 H, NH).

* Der AB-Teil und der X-Teil des Systems sind nicht vollständig aufgelöst.

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[D_6]DMSO$): δ = 72.1 (t, C-2), 101.1 (d, [6.17–6.19]^{CHC}, C-8), 107.5 (d, [6.17–6.19]^{CHC}, C-6), 116.4 (s, C-10), 117.2 (d, 6.78^{CHC}, C-5), 146.2 (s, 4.68^{COL}, 12.46^{COL}, C-9), 147.2 (s, C-7), 185.7 (s, 4.68^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (100) $[M^+]$, 147 (81) $[M^+ - HS]$, 134 (14), 119 (8), 105 (9).

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3388 cm^{-1} , 3317, 3314 (m, Amin-(N-H)-Valenzschw.), 3180, 3118 (m, Lactam-(N-H)-Valenzschw.), 3118 (m), 3040, 3004 (m, C-H, aromat.), 1628 (s), 1618 (s), 1559 (s), 1509 (s), 1230 (m), 1185 (s, C=S), 1114 (m), 841 (m), 801 (s).

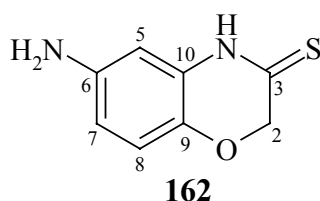
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 252 nm (12700), 348 (breit, 16700) [EtOH];

206 nm (29100), 255 (9200), 348 (breit, 17200) [MeCN].

$C_8H_8N_2OS$ (180.23): ber. C 53.31, H 4.47, N 15.54, S 17.79; gef. C 53.59, H 4.66, N 15.59, S 17.50.

6.6.6 6-Amino-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-thion (162)

Nach **AAV 8** aus 0.50 g (3.0 mmol) **154**, 0.80 g (3.6 mmol) P_2S_5 und 0.51 mL (3.6 mmol) Triethylamin in 60 mL THF. Der Ansatz wird 5 d bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Der nach Aufarbeitung verbleibende übelriechende ölige Rückstand wird durch FC [100 g SiO_2 , n -Hexan : EA = 1 : 7 + 1 % Et_3N (v/v), Präadsorbtion an ca. 4 g SiO_2 mit Aceton] gereinigt: 0.17 g (0.94 mmol, 31 %) **162**, amorphes gelbes Pulver, Schmp. 160–162 °C (Zers.). **162** weist wie sein 7-Isomer eine begrenzte Stabilität in festem Zustand und in Lösung auf.



1H NMR (200.1 MHz, $[D_6]$ Aceton): δ = 4.56 (s, breit, 2 H, NH_2), 4.67 (s, 2 H, 2-H), 6.38 (dd, $^3J_{7,8}$ = 8.6 Hz, $^4J_{7,5}$ = 2.6 Hz, 1 H, 7-H), 6.51 (d, $^4J_{5,7}$ = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.72 (d, $^3J_{8,7}$ = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 11.38 (s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (50.3 MHz, $[D_6]$ Aceton): δ = 73.9 (t, C-2), 102.6 (d, C-5), 111.8 (d, C-7), 117.5 (d, C-8), 128.0 (s, C-10), 137.0 (s, C-9), 144.9 (s, C-6), 193.2 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (100) $[M^+]$, 147 (60) $[M^+ - HS]$, 134 (9), 119 (10), 105 (9).

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417 cm^{-1} , 3333 (m, Amin-(N-H)-Valenzschw.), 3184, 3133 (m, Lactam-(N-H)-Valenzschw.), 3133 (m), 3068, 3051, 3026 (m, C-H, aromat.), 1632 (s), 1562 (s), 1505 (vs), 1450 (s), 1392 (s), 1225 (s), 1143 (s, C=S), 832 (s).

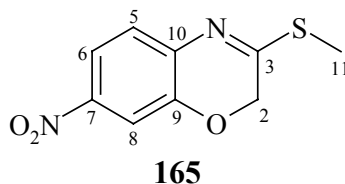
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 234 nm (sh, 7300), 240 (sh, 6800), 248 (sh, 5700), 278 (14400), 310 (11500), 344 (7500), 378 (sh, 3600), 400 (sh, 1500), 420 (sh, 600) [EtOH].

$C_8H_8N_2OS$ (180.23): ber. C 53.31, H 4.47, N 15.54, S 17.79; gef.: C 53.32, H 4.58, N 15.55, S 17.25.

6.7 7-Substituierte 3-Methylthio-2H-1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur VIII, X = O (165–167)

6.7.1 3-Methylthio-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin (165)

Nach SHRIDHAR *et al.*^[81] wird ein Gemisch aus 1.0 g (4.76 mmol) **157**, 10 mL (164.2 mmol) MeI und 10 g (72.5 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ in 40 mL abs. Aceton unter kräftigem Rühren 4 h zum Sieden erhitzt. Es wird im Vakuum eingeeengt, mit H₂O versetzt und mit EA extrahiert. Nach Trocknung mit Na₂SO₄ wird der organische Extrakt abdestilliert und der verbleibende Rückstand durch FC [100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 14 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt: 0.9 g (4.0 mmol, 84 %; Lit.^[81]: 80 %) **165**, glänzender gelber Feststoff, Schmp. 145–147 °C (lange gelbe Nadeln aus *n*-Hexan/wenig EA). Da sich in der Lit.^[73a, 81] außer dem Schmp. (147–148 °C^[73a], 136 °C^[81]) und dem ¹H NMR-Spektrum keine weiteren analytischen Daten befinden, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung.



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.52 (s, 3 H, 11-H), 4.51 (s, 2 H, 2-H), 7.28 (d, ³J_{5,6} = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.68 (d, ⁴J_{8,6} = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.81 (dd, ³J_{6,5} = 8.6 Hz, ⁴J_{6,8} = 2.5 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 12.1 (q, C-11), 65.3 (t, 4.51^{CHC}, C-2), 111.8 (d, 7.68^{CHC}, C-8), 118.2 (d, 7.81^{CHC}, C-6), 125.8 (d, 7.28^{CHC}, C-5), 138.6 (s, C-10), 145.6 (s, C-7), 146.1 (s, 4.51^{COL}, 7.68^{COL}, C-9), 167.4 (s, 4.51^{COL}, 2.52^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 224 (100) [M⁺], 209 (9) [M⁺–CH₃], 191 (50) [M⁺–HS], 190 (31), 178 (15) [M⁺–NO₂], 165 (9), 147 (9), 132 (9), 119 (9), 103 (9), 73 (20) [CH₃–S–CN]⁺.

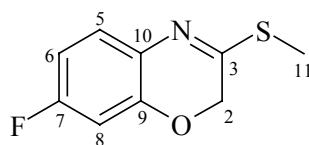
FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3092 cm^{–1}, 3017 (vw), 1596 (m, C=N), 1549 (s, N=O), 1506 (vs), 1332 (vs, N=O), 1309 (vs), 1124 (s), 1025 (s), 880 (s), 869 (s), 824 (s), 532 (m, C–S).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 216 nm (13900), 250 (sh, 5700), 324 (sh, 10200), 360 (breit, 11500) [MeCN].

C₉H₈N₂O₃S (224.24): ber. C 48.21, H 3.60, N 12.49; gef. C 48.25, H 3.56, N 12.42.

6.7.2 7-Fluor-3-methylthio-2H-1,4-benzoxazin (166)

Das Herstellungsverfahren erfolgt nach SHRIDHAR *et al.*^[81] Ein Gemisch aus 0.5 g (2.7 mmol) **159**, 6 mL (98.6 mmol) MeI und 6.0 g (43.5 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ wird in 25 mL abs. Aceton unter kräftigem Rühren 3 h zum Sieden erhitzt. Es wird nach dem Erkalten filtriert, der Filtrerrückstand mit abs. Aceton gewaschen und das Lösungsmittel eingedampft. FC [50 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 30 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] liefert ein farbloses Öl, welches durch Trocknen im Hochvakuum fest wird (farblose Nadeln): 0.325 g (1.65 mmol, 61 %) **166**, übelriechender farbloser Feststoff, Schmp. 55–58 °C.



166

¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.57 (s, 3 H, 11-H), 4.52 (s, 2 H, 2-H), 6.65 (dd, $^3J_{(H,F)} = 9.2$ Hz, $^4J_{8,6} = 2.8$ Hz, 1 H, 8-H), 6.72 (td, $^3J_{6,5} = 8.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 2.8$ Hz, $^3J_{(H,F)} = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.25 (dd, $^4J_{(H,F)} = 3.5$ Hz, $^3J_{5,6} = 8.6$ Hz, 1 H, 5-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (q, C-11), 65.1 (t, C-2), 103.4 (d, $^2J_{(C,F)} = 26.2$ Hz, C-8), 109.0 (d, $^2J_{(C,F)} = 22.5$ Hz, C-6), 126.5 (d, $^3J_{(C,F)} = 9.9$ Hz, C-5), 130.6 (s, $^4J_{(C,F)} = 3.2$ Hz, C-10), 146.9 (s, $^3J_{(C,F)} = 12.5$ Hz, C-9), 160.9 (s, $^1J_{(C,F)} = 245.6$ Hz, C-7) 161.1 (s, 2.57^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (100) [M⁺], 182 (9) [M⁺–CH₃], 164 (38) [M⁺–HS], 163 (41), 151 (28), 150 (48) [M⁺–SCH₃], 138 (16), 122 (16), 108 (16), 73 (36) [CH₃–S–CN]⁺.

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3062 cm^{–1}, 3047 (w, C–H, aromat.), 2964 (w), 2874 (w), 1614 (vs, C=N), 1601 (s), 1578 (s), 1483 (s), 1153 (vs, C–F), 1032 (s), 871 (m), 809 (s), 524 (m, C–S).

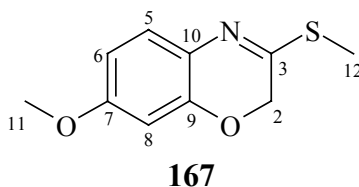
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 218 nm (12600), 236 (13100), 242 (sh, 11700), 280 (sh, 9000), 292 (10600), 300 (sh, 9600), 310 (sh, 9000) [*n*-Hexan].

HR-MS (C₉H₈FNOS): ber.: 197.0310; gef.: 197.0300 ± 2 ppm

6.7.3 7-Methoxy-3-methylthio-2H-1,4-benzoxazin (167)

Nach MAZHARUDDIN und THYAGARAJAN^[71] wird eine Lösung von 0.30 g (1.5 mmol) **160** in 25 mL abs. Aceton mit 0.21 g (3.7 mmol) fein pulverisiertem KOH versetzt. Hierzu wird 0.14 mL (2.3 mmol) MeI unter kräftigem Rühren gegeben und 5 h zum Sieden erhitzt. Es

wird nach dem Erkalten filtriert, den Filtrerrückstand mit abs. Aceton gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Nach Flash-Filtration über 50 g SiO₂ [*n*-Hexan : EA = 25 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] erhält man ein farbloses Öl, welches durch Trocknen im Hochvakuum fest wird: 0.32 g (1.50 mmol, quant.), wachsartiger farbloser Feststoff, Schmp. 39–40 °C (kristallisiert als farblose Nadeln aus Aceton).



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.57 (s, 3 H, 12-H) 3.82 (s, 3 H, 11-H), 4.51 (s, 2 H, 2-H), 6.48 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.58 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.6 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.23 (d, ³*J*_{5,6} = 8.6 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 11.7 (q, 2.57^{CHC}, C-12), 55.7 (q, 3.82^{CHC}, C-11), 65.3 (t, C-2), 101.4 (d, 6.48^{CHC}, C-8), 107.8 (d, 6.58^{CHC}, C-6), 126.4 (d, 7.23^{CHC}, C-5), 128.3 (s, C-10), 147.0 (s, 4.51^{COL}, 6.48^{COL}, C-9), 158.6 (s, 3.82^{COL}, C-7), 159.1 (s, 2.57^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 209 (100) [M⁺], 194 (8) [M⁺–CH₃], 176 (25) [M⁺–HS], 162 (68) [M⁺–SCH₃], 136 (10), 109 (10), 73 (16) [CH₃–S–CN]⁺.

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070 cm^{–1}, 3039, 3007 (w, C–H, arom.), 2840 (m, C–H, Ether), 1614 (vs, C=N), 1580 (vs), 1495 (vs), 1275 (vs, C–O, Ether), 1197 (vs), 1164 (vs), 1074 (vs), 1029 (vs, C–O, Ether), 868 (s), 837 (vs), 814 (vs), 632 (m, C–S).

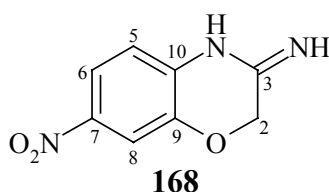
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 240 nm (13400), 282 (sh, 8100), 292 (sh, 11100), 302 (12900), 310 (sh, 12600), 330 (sh, 7000), 340 (sh, 3100) [*n*-Hexan].

C₁₀H₁₁NO₂S (209.27): ber. C 57.39, H 5.30, N 6.69, S 15.32; gef. C 60.36, H 5.90, N 15.19, S 15.18.

6.8 6- und 7-Substituierte 3-Amino-2*H*-1,4-benzoxazin-Derivate der Struktur IX bzw. IX' (168–170) und 3-Amino-2*H*,4*H*-1,4-benzoxazinium-Derivate der Struktur X (172a,b und 176); X = O

6.8.1 3-Imino-7-nitro-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin (168)

Nach AAV 9 aus 0.25 g (1.2 mmol) **157** in 10 mL 7 N NH₃ in MeOH (entsprechen zu 70 mmol NH₃). Die Suspension wird 3 d ins Eisfach (–18 °C) gestellt. Es wird mit 10–15 mL MeOH verdünnt und zur Trockene eingedampft. FC des Rückstands [50 g SiO₂; graduiert: *n*-Hexan : EA = 1 : 5 + 1 % Et₃N (v/v) und anschließend EA; Präadsorption an 4 g SiO₂ mit Aceton] ergibt 0.12 g (0.62 mmol, 52 %) **168**, gelbes Pulver, Schmp. 206–207 °C (Lit.^[73b]: Schmp. 217–219 °C; Ausb. 65 %). Da sich in der Lit.^[73b] außer dem Schmp. keine weiteren analytischen Daten befinden, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung von **168**.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.49 (s, 2 H, 2-H), 6.99 (d, ³*J*_{5,6} = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.46 (s, breit, 1 H, NH), 7.59 (d, ³*J*_{8,6} = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.77 (s, breit, 1 H, NH), 7.79 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.7 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.6 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 61.7 (t, 3.49^{CHC}, C-2), 110.1 (d, 7.59^{CHC}, C-8), 118.9 (d, 6.99^{CHC}, C-5), 122.4 (d, 7.79^{CHC}, C-6), 141.1 (s, C-10), 144.2 (s, C-7), 144.6 (s, 3.49^{COL}, 7.59^{COL}, C-9), 159.6 (s, 3.49^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 193 (100) [M⁺], 175 (49), 166 (8) [M⁺–HCN], 165 (20) [M⁺–H₂CN], 163 (42) [M⁺–NO], 147 (42) [M⁺–NO₂], 133 (20), 119 (16).

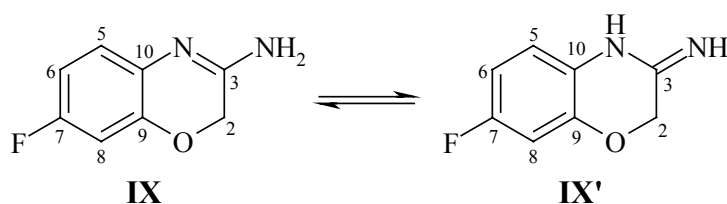
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 209 nm (19900), 251 (8600), 327 (sh, 7000), 373 (14500) [MeCN].

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3389 cm^{–1}, 3357 und 3300 (m und w, (N-H)-Valenzschw.), 2992, 2961, 2901 (w), 1678 (s, C=N), 1619 (w, C=N), 1547 (m, N=O), 1502 (s), 1485 (s), 1327 (m, N=O), 1279 (m), 822 (s).

C₈H₇N₃O₃ (193.16)

6.8.2 3-Amino-7-fluor-2*H*-1,4-benzoxazin (169)

Gemäß **AAV 9** wird eine Suspension von 0.40 g (2.18 mmol) **159** in 20 mL methanolischer 7 N NH₃-Lösung (entspricht 140 mmol NH₃) 3 d ins Eisfach (−18 °C) gestellt. Es wird dann mit 10–15 mL MeOH verdünnt, vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt und der verbleibende Rückstand mit H₂O und EA versetzt. Der organische Extrakt wird mit Na₂SO₄ getrocknet, auf ein Volumen von ca. 15 mL eingengt und anschließend an ca. 4 g SiO₂ adsorbiert. Flash-Filtration [50 g SiO₂; EA : EtOH = 10 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] ergibt 0.36 g (2.16 mmol, 99 %) **169** als gelb-orangefarbene Mikrokristalle vom Schmp. 148–150 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.44 (s, 2 H, 2-H), 6.64–6.69 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 6.78 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.83 (dd, 1 H, 5-H).

¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 4.48 (s, 2 H, 2-H), 4.67 (s, 2 H, 2-H), 4.74 (s, breit, NH₂), 6.60–6.74 (m, 6 H, jeweils 6-H, jeweils 8-H und 2×NH), 6.95 (dd, 1 H, 5-H), 7.00 (dd, 1 H, 5-H).

- In CDCl₃ liegen beide Tautomere im Gleichgewicht vor.

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 61.5 (t, C-2), 102.6* (d, $|^2J_{(C,F)}|$ = 25.8 Hz, C-8), 108.0* (d, $|^2J_{(C,F)}|$ = 21.8 Hz, C-6), 123.1 (d, $|^3J_{(C,F)}|$ = 9.6 Hz, C-5), 132.7 (s, $|^4J_{(C,F)}|$ = 2.7 Hz, C-10), 145.5 (s, $|^3J_{(C,F)}|$ = 12.3 Hz, C-9), 155.8 (s, 4.44^{COL}, C-3), 157.4 (s, $|^1J_{(C,F)}|$ = 237.4 Hz, C-7).

* Die Signale für C-6 und C-8 lassen sich nicht sicher zuordnen; sie können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 166 (100) [M⁺], 165 (18) [M⁺–H], 139 (10) [M⁺–HCN], 138 (48) [M⁺–H₂CN], 137 (8), 122 (8), 111 (7), 97 (20), 42 (37) [⁺NH=C=NH].

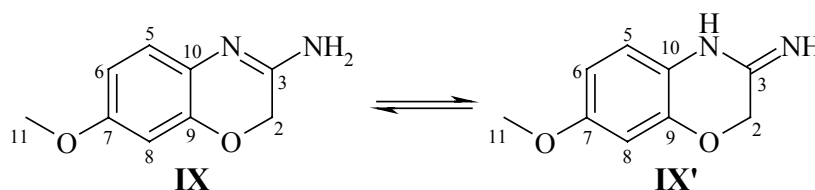
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3482 cm^{−1}, 3466 bzw. 3324, 3277 (m, bzw. w, (N-H)-Valenzschw.), 3075, 3041, 3006 (w, C-H arom.), 2925 (m), 1667 (vs), 1614 (m), 1601 (s), 1490 (vs), 1260 (s), 1144 (s), 1137 (s, C-F), 1104 (s), 848 (s), 803 (s).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 216 nm (22400), 278 (9200), 298 (sh, 7000), 312 (sh, 2300) [EtOH].

C₈H₇N₂OF (166.15): ber. C 57.83, H 4.25, N 16.86; gef. C 57.78, H 4.34, N 16.75.

6.8.3 3-Imino-7-methoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (170)

Nach **AAV 9** wird eine Suspension von 0.50 g (2.6 mmol) **160** in 25 mL methanolischer 7 N NH_3 -Lösung (entspricht 175 mmol NH_3) 5 d ins Eisfach (-18°C) gestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Zur Verbesserung der Ausbeute wird die Mutterlage auf die Hälfte im Vakuum eingengt, mit wenig H_2O verdünnt und mit EA extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Na_2SO_4 getrocknet und der zur Trockene eingedampfte Rückstand über 50 g Kieselgel flash-filtriert [EA : EtOH = 50 : 7 + 1 % Et_3N (v/v)]: 0.25 g (1.4 mmol, 54 %) **170**, weißes Pulver, Schmp. 160–161 $^\circ\text{C}$ (Zers.), welches sich an der Luft langsam gelblich verfärbt.



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 3.73 (s, 3 H, 11-H), 4.49 (s, 2 H, 2-H), 6.08 (s, breit, 2 H, NH_2), 6.41 (d, $^4J_{8,6} = 2.7$ Hz, 1 H, 8-H), 6.46 (dd, $^3J_{6,5} = 8.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 2.8$ Hz, 1 H, 6-H), 6.84 (d, $^3J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1 H, 5-H).

^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 3.76 (s, 3 H, 11-H), 3.79 (s, 3 H, 11-H), 4.47 (s, 2 H, 2-H), 4.65 (s, 2 H, 2-H), 4.84 (s, breit, schwach, NH_2), 6.47 (d, 1 H, 8-H), 6.50–6.54 (m, 4 H, jeweils 6-H und $2\times\text{NH}$), 6.56 (d, 1 H, 8-H), 6.57 (d, 1 H, 8-H), 6.96 (d, 1 H, 5-H), 6.97 (d, 1 H, 5-H).

• In CDCl_3 liegen beide Tautomere im Gleichgewicht vor.

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 55.6 (q, 3.73^{CHC} , C-11), 62.6 (t, 4.49^{CHC} , C-2), 102.1 (d, 6.41^{CHC} , C-8), 107.9 (d, 6.46^{CHC} , C-6), 124.6 (d, 6.84^{CHC} , C-5), 130.3 (s, 4.49^{COL} , 6.84^{COL} , C-10), 146.8 (s, 4.49^{COL} , C-9), 155.3 (s, 4.49^{COL} , C-3), 156.8 (s, 3.73^{COL} , C-7).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 178 (100) $[\text{M}^+]$, 163 (35) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 151 (13) $[\text{M}^+ - \text{HCN}]$, 150 (20) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{CN}]$, 149 (7), 136 (15), 109 (15).

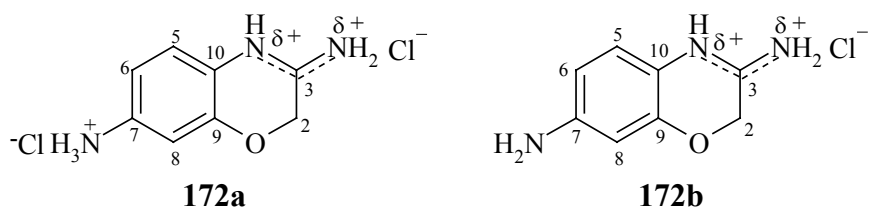
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3413 cm^{-1} (s, scharf, sekundäre NH-Gruppe), 3328 (w, NH-Imin), 3087, 3060 (w, C-H, arom.), 2836 (m, C-H, Ether), 1664 (s), 1622 (m), 1606 (m), 1500 (vs), 1274 (s, C-O, Ether), 1224 (s), 1153 (s), 1031 (s, C-O, Ether), 827 (s).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 218 nm (sh, 24200), 286 (sh, 12200), 300 (sh, 10300), 310 (7300), 318 (sh, 3500), 328 (sh, 800) [MeCN].

C₉H₁₀N₂O₂ (178.19): ber. C 60.66, H 5.66, N 15.72; gef. C 60.36, H 5.90, N 15.19.

6.8.4 3,7-Diamino-2*H*,4*H*-1,4-benzoxazinium-dichlorid und -monochlorid (**172a**, **172b**)

Die Darstellung erfolgt unter Abweichungen nach AAV 9. Eine Suspension von 0.30 g (1.67 mmol) **161** in 16 mL methanolischer 7 N NH₃-Lösung (entspricht 112 mmol NH₃) wird im Eisfach (−18 °C) 4 d stehengelassen. Es wird mit 10–15 mL MeOH verdünnt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste dunkelgelbe Rückstand (das Rohprodukt **171**) wird in einem Lösungsmittelgemisch aus 15 mL EtOH und 5 mL konz. HCl (37 %ige HCl.) aufgenommen und aufgeköcht. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mehrfach mit EtOH gewaschen. Man erhält 0.28 g (1.22 mmol, 73 % Umsatz) Produktgemisch als gelbliches Pulver vom Schmp. 293–295 °C (Zers.), worin das Disalz **172a** stark überwiegt (laut Elementaranalyse ca. 91 mol- % Disalz **172a** und ca. 9 mol- % Monosalz **172b**). Da die weitere Reinigung sich kompliziert gestaltet und die Haarfärbetests im basischen Medium durchgeführt werden, ist eine Trennung der Salze nicht notwendig.



Analytische Daten für das Gemisch:

¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.75 (s, sehr breit, NH₂*), 5.09 (s, 2 H, 2-H), 7.00 (d, ⁴J_{8,6} = 2.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.01 (d, ³J_{5,6} = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.31** ("s", breit, 1 H, 6-H), 9.70 (s, breit, 1 H), 10.24 (s, breit, 1 H), 10.93 (s, breit und schwach, 1 H).

* Möglicherweise findet Protonen-Transfer mit dem in [D₆]DMSO enthaltenen Wasser statt, so dass in Lösung kaum Ammonium-Ionen C(7)-NH₃⁺ vorliegen; der Protonen-Austausch lässt sich durch die breite Form des 6-H-Signals vermuten; ** ³J_{6,5}- und ⁴J_{6,2}-Kopplungen sind nicht aufgelöst.

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 62.7 (t, 5.09^{CHC}, C-2), 110.6 (d, 7.01^{CHC}, C-5), 116.8 (d, 7.00^{CHC}, C-8), 118.6 (d, 7.31^{CHC}, C-6), 122.5* (s, schwach, C-7), 131.7* (s, C-10), 144.6 (s, 5.09^{COL}, 7.31^{COL}, C-9), 158.2 (s, 5.09^{COL}, C-3).

* Die Signale für C-7 und C-10 lassen sich nicht sicher zuordnen; sie können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 163 (100) [M⁺], 162 (14) [M⁺–H], 136 (9) [M⁺–HCN], 135 (26) [M⁺–H₂CN], 134 (14) [M⁺–H,–H₂CN], 121 (8), 105 (8), 104 (21).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu} = 3324 \text{ cm}^{-1}$, 3187, 3149 (w und breit, (N-H)-Valenzschw.), 2996 (w, breit, (NH_3^+) -Valenzschw.), 2950 (w, breit), 2825 (w, breit), 2636, 2544 (w, breit, $(=\text{NH}^+$ und $\text{NH}_2^+)$ -Valenzschw.), 1689 (m, C=N), 1498 (m), 1049 (w), 826 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 258 nm (sh, 5100), 262 (sh, 5300), 312 (breit, 14000) [DMSO].

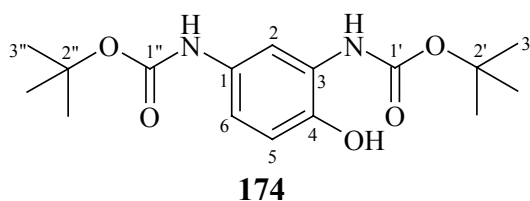
$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OCl}_2$ (236.10); **$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OCl}$** (199.64)

ber. für **$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OCl}_2$** : C 40.70, H 4.69, N 17.80, Cl 30.03; gef.: C 40.38, H 4.79, N 17.11, Cl 28.25.

6.8.5 3,6-Diamino-2*H*,4*H*-1,4-benzoxazinium-dichlorid (**176**) (durch Syntheseweg II zur Darstellung des 3-Amino-2*H*-1,4-benzoxazin-Gerüstes)

i) *N,N'*-Bis(*t*-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-1,3-phenylendiamin (**174**)

Zu einer Suspension von 1.50 g (7.6 mmol) 4-Hydroxy-1,3-phenylendiamin-dihydrochlorid (**173**) und 3 mL (21 mmol) Et_3N in 100 mL abs. THF wird unter kräftigem Rühren 3.65 g (16.8 mmol) $(\text{BOC})_2\text{O}$ gegeben. Es wird 20 h zum Sieden erhitzt und weitere 20 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit H_2O versetzt und mehrfach mit EA extrahiert. Die organische Phasen werden vereinigt und nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wird ein öliges Produktgemisch erhalten. Das gewünschte Produkt **174** wird nach FC [200 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 10 : 3 + 1 % Et_3N (v/v)] als viskoses Öl gewonnen, welches durch Trocknen im Hochvakuum zu einem blassbraunen Pulver vom Schmp. 86–90 °C wird: 0.85 g (2.6 mmol, 34 %) **174**.



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 1.49^*$ (s, 9 H, 3'-H), 1.53* (s, 9 H, 3''-H), 6.81 (d, $^3J_{5,6} = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 7.12** ("dd", 1 H, 6-H), 7.66 (s, breit, 1 H, NH), 7.93 (d, $^4J_{2,6} = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 8.15 (s, breit, 1 H, NH), 8.61 (s, sehr breit, 1 H, OH).

* Die Signale für 3'-H und 3''-H können auch umgekehrt sein. **Das Signal für 6-H erscheint breit ($^3J_{6,5}$ - und $^4J_{6,2}$ -Kopplungen sind nicht aufgelöst).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 28.5^*$ (q, C-3'), 28.6* (q, C-3''), 79.5* (s, C-2'), 80.7* (s, C-2''), 111.9 (d, sehr schwach), 114.8 (d, schwach), 116.5 (d), 127.7 (s), 133.2 (s), 142.6 (s), 153.9 (s, CO), 154.3 (s, CO).

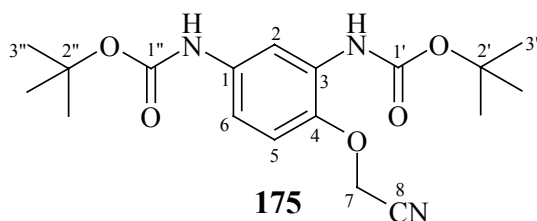
* Die Signale für C-3' und C-3'' bzw. C-2' und C-2'' können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 324 (17) [M^+], 268 (25) [$M^+ - H_2C=C(CH_3)_2$], 250 (10), 224 (10), 212 (100) [$M^+ - 2 \times (H_2C=C(CH_3)_2)$], 194 (25), 168 (42), 150 (20), 124 (20), 57 (52) [$C_4H_9^+$].

$C_{16}H_{24}N_2O_5$ (324.27)

ii) *N,N'*-Bis(*t*-butoxycarbonyl)-4-cyanomethoxy-1,3-phenylendiamin (**175**)

Zu einem Gemisch aus 1.40 g (43 mmol) **174** und 0.45 mL (65 mmol) Bromessigsäurenitril in 50 mL abs. Aceton wird 0.9 g (65 mmol) wasserfreies K_2CO_3 zugegeben. Nach 7 h Sieden und Abkühlen auf Raumtemp. wird das Aceton abdestilliert, der Rückstand mit H_2O versetzt und mit EA extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch FC an 100 g Kieselgel [*n*-Hexan : EA = 10 : 3 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt. Man erhält ein rötliches Öl, welches durch Trocknen im Hochvakuum zu einem farblosen Pulver vom Schmp. 67–70 °C (Zers.) wird: 1.35 g (37 mmol, 86 %) **175**. Das Pulver verfärbt sich an der Luft langsam blassrosa.



1H NMR (400.1 MHz, $[D_6]Aceton$): δ = 1.50* (s, 9 H, 3'-H), 1.51* (s, 9 H, 3''-H), 5.10 (s, 2 H, 7-H), 7.10 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.31 (dd, breit, $^3J_{4',3'}$ = 8.6 Hz, $^4J_{6,2}$ = 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.60 (s, breit, 1 H, NH), 8.26 (d, $^4J_{2,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.36 (s, breit, 1 H, NH).

* Die Signale für 3'-H und 3''-H können auch vertauscht sein.

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ = 28.26* (q, C-3'), 28.29* (q, C-3''), 54.6 (t, 4.77^{CHC}, C-7), 80.4* (s, C-2'), 80.9* (s, C-2''), 110.1 (d, schwach, 7.97^{CHC}, C-2), 112.5 (d, 6.86^{CHC}, C-5), 112.6 (d, schwach, 7.25^{CHC}, C-6), 114.8 (s, 4.77^{COL}, C-8), 129.1 (s, C-3), 134.3 (s, C-1), 140.5 (s, 4.77^{COL}, 6.86^{COL}, 7.97^{COL}, C-4), 152.3 (s, CO), 152.8 (s, CO).

* Die Signale für C-3' und C-3'' bzw. C-2' und C-2'' können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 363 (16) [M^+], 307 (15) [$M^+ - H_2C=C(CH_3)_2$], 289 (9), 263 (9), 251 (37), 175 (36), 167 (69), 149 (42), 123 (36) 57 (100) [$C_4H_9^+$].

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3443 cm^{-1} (m, sehr breit, (N-H)-Valenzschw.), 2980 (m), 1721 (s, C=O), 1613 (m), 1532 (s), 1393 und 1368 [m und s, $C(CH_3)_3$], 1239 (s, C-O), 1158 (vs), 1054 (m, C-O), 1025 (w), 870 (w).

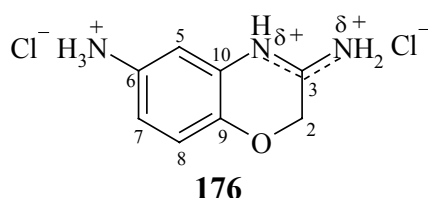
- Die (CN)-Valenzschw. ist nicht sichtbar; gewöhnlich, wenn die CN-Gruppe Teil einer Cyanomethoxy-Einheit ist.^[86]

C₁₈H₂₅N₃O₅ (363.41): ber. C 59.49, H 6.93, N 11.56; gef. C 59.68, H 7.21, N 11.17.

iii) intramolekulare aldolartige Kondensation im saueren Milieu zu **176**

1.52 g (4.18 mmol) **175** wird in 20 mL 5–6 N HCl in 2-Propanol gelöst und 30 min unter N₂ zum Sieden erhitzt. Der weiße ausgefallene Feststoff wird im Vakuum abfiltriert und mit abs. EtOH gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum unter leichter Erwärmung (ca. 40 °C) erhält man ein weißes, relativ hygroskopisches* Pulver vom Schmp. > 270 °C (Zers.). Laut ¹H NMR-Spektrum ist es ein Gemisch von Mono- und Disalz, in dem das Disalz **176** stark überwiegt. Gemäß Elementaranalyse liegt das Disalz als Monohydrat (C₈H₁₁N₃OCl₂ • 1 H₂O) vor. Die Ausbeute beträgt 0.83 g (3.27 mmol, 78 % - berechnet für C₈H₁₃N₃O₂Cl₂).

* Die Aufnahme von Wasser aus der Luft verursacht partielle Zersetzung der Verbindung.



Analytische Daten für C₈H₁₁N₃OCl₂ • 1 H₂O:

¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.60 (s, 2 H, 2-H), 6.97 (dd, ³J_{7,8} = 8.5 Hz, ⁴J_{7,5} = 2.4 Hz 1 H, 7-H), 7.03* (d, ³J_{8,7} = 8.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.04* (d, ⁴J_{5,7} = 2.4 Hz 1 H, 5-H), 7.28, 7.41 und 7.53** (jeweils s, ¹J_(H,N) = 50.8 Hz, 3 H, NH₃⁺), 10.46** (s, breit, 2 H, 2×NH), 11.02** (s, 1 H, NH).

* Die Signale überlappen. ** Sie tauschen mit D₂O aus.

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 66.7 (t, 4.60^{CHC}, C-2), 110.8 (d, 7.04^{CHC}, C-5), 116.8 (d, 7.03^{CHC}, C-8), 117.5 (d, 6.97^{CHC}, C-7), 125.9 (s, 6.97^{COL}, C-6), 128.2 (s, C-10), 142.6 (s, 4.60^{COL}, 6.97^{COL}, C-9), 164.7 (s, 4.60^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 164 (100) [Kat⁺], 136 (12) [Kat⁺–H₂CN], 135 (20), 122 (12), 108 (8), 95 (36), 80 (12), 67 (28).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3253 cm⁻¹ (w), 3107 (m, breit, (NH₃⁺)-Valenzschw.), 3039 (m), 2911 (m, breit), 2803 (m, breit), 2587 (m, (NH₂⁺)-Valenzschw.), 1697 (s, C=N), 1509 (m), 1490 (m), 1355 (m), 896 (w), 824 (m).

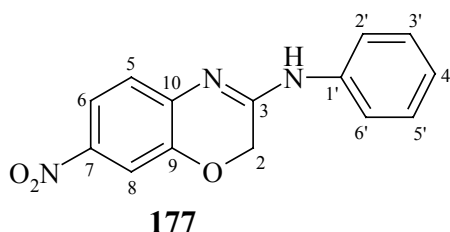
UV/Vis: λ_{max} (ε_{max}) = 260 nm (6900), 286 (sh, 4000), 318 (3400), 324 (sh, 3300), 358 (sh, 700), 370 (sh, 600), 386 (sh, 400) [DMSO].

C₈H₁₃N₃O₂Cl₂ (254.115): ber. C 37.81, H 5.16, N 16.54, Cl 27.90; gef. C 38.17, H 5.07, N 15.91, Cl 27.04.

6.9 3-Arylamino-7-nitro-2*H*-1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XI, R = NO₂ (177–182)

6.9.1 3-Anilino-7-nitro-2*H*-1,4-benzoxazin (177)

Die Reaktionsdurchführung, Aufarbeitung und Reinigung erfolgen gemäß **AAV 10**. Es wird 0.6 mL (6.6 mmol) frisch destilliertes Anilin eingesetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach anschließender FC [100 g SiO₂, *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et₃N (v/v), Präadsorption an ca. 8 g SiO₂ mit EA] erhält man 0.67 g (2.5 mmol, 48 %) **177** als gelbes amorphes Pulver vom Schmp. 189–190 °C, welches sich an Luft blassorange verfärbt.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]Aceton): δ = 4.64 (s, 2 H, 2-H), 6.95–7.00 (m, 1 H, 4'-H), 7.11 (d, ³*J*_{5,6} = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.20–7.25 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.52 (d, ³*J*_{8,6} = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.72 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.6 Hz, ³*J*_{6,8} = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.79 ("d", breit, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.86 (s, breit, 1 H, NH).

¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.77 (s, 2 H, 2-H), 7.09–7.13 (m, 1 H, 4'-H), 7.22 (d, ³*J*_{5,6} = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.35–7.40 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.68 (d, ³*J*_{8,6} = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.85 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.7 Hz, ³*J*_{6,8} = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.89 ("d", breit, 2 H, 2'-H, 6'-H), 9.89 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]Aceton): δ = 63.3 (t, C-2), 111.4 (d, 7.52^{CHC}, C-8), 119.2 (d, 7.72^{CHC}, C-6), 121.2 (d, [7.78–7.80]^{CHC}, C-2', C-6'), 124.5 (d, [6.95–7.00]^{CHC}, C-4'), 124.9 (d, 7.11^{CHC}, C-5), 129.6 (d, [7.20–7.25]^{CHC}, C-3', C-5'), 140.2 (s, [7.20–7.25]^{COL}, C-1'), 142.9 (s, 4.64^{COL}, 7.72^{COL}, C-10), 144.0 (s, C-7), 146.4 (s, 4.64^{COL}, 7.52^{COL}, C-9), 155.0 (s, C-3).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 62.1 (t, C-2), 110.4 (d, C-8), 118.5 (d, C-6), 120.2 (d, C-2', C-6'), 123.6 (d, C-4'), 123.9 (d, C-5), 128.8 (d, C-3', C-5'), 138.9 (s, C-1'), 142.2 (s, C-10), 142.3 (s, C-7), 145.2 (s, C-9), 154.4 (s, C-3).

MS (GC MS): *m/z* (%) = 269 (100) [M⁺], 222 (12) [M⁺–NO₂, –H], 193 (6), 165 (5), 138 (11), 117 (24), 104 (8).

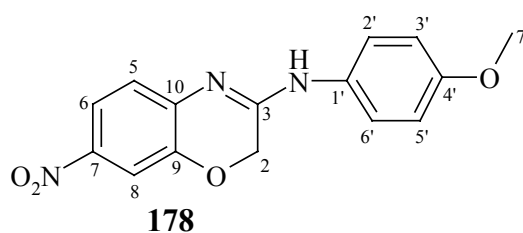
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3352 cm^{–1} (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3080, 3059 (vw, C-H, aromat.), 1636 (m, C=N), 1576 (m), 1543 (s, N=O), 1327 (s, N=O), 1236 (s), 757 (m), 749 und 690 (m, fünf benachb. aromat. C-H).

UV/Vis: λ_{\max} (ϵ_{\max}) = 262 nm (9200), 280 (sh, 7200), 320 (sh, 5800), 336 (sh, 8000), 384 (22400) [EtOH]; 214 nm (19700), 224 (sh, 16200), 230 (sh, 13100), 262 (9200), 284 (sh, 6400), 334 (sh, 7600), 358 (sh, 15100), 386 (breit, 22600) [MeCN]; 270 nm (breit, 10600), 402 (breit, 21100) [DMSO]; 242 nm (10000), 260 (sh, 7800), 290 (5800), 374 (breit, 14900) [CHCl_3].

C₁₄H₁₁N₃O₃ (269.26): ber. C 62.45, H 4.12, N 15.61; gef. C 62.43, H 4.15, N 15.52.

6.9.2 3-(4-Methoxyanilino)-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin (178)

Gemäß **AAV 10** mit 0.75 g (6.1 mmol) *p*-Anisidin. Das Reaktionsgemisch wird 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach FC [100g SiO₂, gradiert: *n*-Hexan : EA = 7 : 6 + 1 % Et₃N (v/v) und anschließend EA, Präadsorption an ca. 8 g SiO₂ mit EA] wird 0.81 g (2.7 mmol, 53 %) **178** als orangefarbenes Pulver vom Schmp. 179–180 °C erhalten.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.76 (s, 3 H, 7'-H), 4.74 (s, 2 H, 2-H), 6.96 (AA'XX', N = 9.1 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.16 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.66 (d, $^3J_{8,6}$ = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.80 (AA'XX', erscheint als breites Dublett, N = 8.0 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.84 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.7 Hz, $^3J_{6,8}$ = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.80 (s, 1 H, NH).

¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (s, 3 H, 7'-H), 4.60 (s, 2 H, 2-H), 6.92 ("d", AA'XX', 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.14 (d, breit, 1 H, 5-H), 7.43 (s, breit und schwach, 2'-H, 6'-H und NH), 7.76 (d, 1 H, 8-H), 7.87 (dd, 1 H, 6-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 55.2 (q, 3.76^{CHC}, C-7'), 62.1 (t, 4.60^{CHC}, C-2), 110.3 (d, 7.66^{CHC}, C-8), 114.0 (d, 6.96^{CHC}, C-3', C-5'), 118.6 (d, 7.84^{CHC}, C-6), 121.8 (d, 7.80^{CHC}, C-2', C-6'), 123.6 (d, 7.16^{CHC}, C-5), 132.0 (s, 6.96^{COL}, C-1'), 141.8 (s, C-10), 142.8 (s, 7.84^{COL}, C-7), 145.1 (s, 4.74^{COL}, 7.66^{COL}, C-9), 154.1 (s, 4.74^{COL}, C-3), 155.5 (s, 3.76^{COL}, C-4').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (100) [M^+], 284 (25) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 269 (25) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}$], 252 (18), 147 (19) [$\text{M}^+ - \text{NO}$, $-\text{NHC}_6\text{H}_4\text{OMe}$], 132 (19), 121 (17).

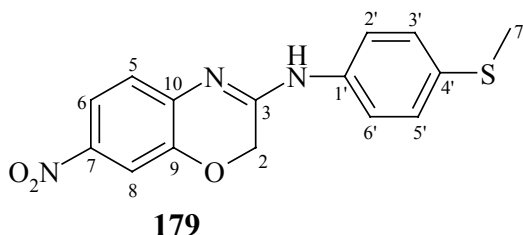
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3350 cm^{-1} (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 2853 (w, C-H, Ether), 1629 (m, C=N), 1572 (m), 1544 (s, N=O), 1510 (s), 1328 (s, N=O), 1247 (s, C-O, Ether), 1039 (m, C-O, Ether), 823 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 266 nm (10500), 294 (sh, 8200), 308 (sh, 5600), 392 (breit, 23400) [EtOH]; 266 nm (15900), 396 (breit, 35100) [MeCN]; 258 nm (sh, 11100), 280 (13000), 414 (breit, 18300) [DMSO]; 242 nm (12000), 260 (sh, 7900), 308 (sh, 8800), 362 (breit, 12900) [CHCl_3].

C₁₅H₁₃N₃O₄ (299.28): ber. C 60.20, H 4.38, N 14.04; gef. C 60.10, H 4.37, N 13.97.

6.9.3 3-(4-Methylthioanilino)-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin (179)

Die Synthese erfolgt nach **AAV 10**, wobei 0.84 g (6.0 mmol) 4-Methylthioanilin eingesetzt wird. Es wird 24 h bei Raumtemp. gerührt. Mittels FC [100g SiO₂, gradiert: *n*-Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et₃N (v/v) und anschließend EA, Präadsorbtion an ca. 8 g SiO₂ mit EA] erhält man 1.04 g (3.3 mmol, 64 %) **179** als rötliches amorphes Pulver vom Schmp. 167–168 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.48 (s, 3 H, 7'-H), 4.75 (s, 2 H, 2-H), 7.19 (d, ³*J*_{5,6} = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.29 (AA'XX', *N* = 8.7 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.66 (d, ³*J*_{8,6} = 2.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.84 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.7 Hz, ³*J*_{6,8} = 2.6 Hz, 1 H, 6-H und AA'XX', 2 H, 2'-H, 6'-H), 9.91 (s, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 15.4 (q, 3.76^{CHC}, C-7'), 62.1 (t, 4.60^{CHC}, C-2), 110.4 (d, 7.66^{CHC}, C-8), 118.6 (d, 7.84^{CHC}, C-6), 120.9 (d, 7.84^{CHC}, 7.29^{COL}, C-2', C-6'), 123.9 (d, 7.19^{CHC}, C-5), 127.0 (d, 7.29^{CHC}, C-3', C-5'), 132.4 (s, 2.48^{COL}, C-4'), 136.4 (s, 7.29^{COL}, C-1'), 142.2* (s, C-7), 142.3* (s, C-10), 145.2 (s, 4.75^{COL}, 7.66^{COL}, C-9), 154.2 (s, 4.75^{COL}, C-3).

* Die Signale für C-7 und C-10 können auch umgekehrt sein.

MS (GC MS): *m/z* (%) = 315 (100) [M⁺], 314 (21) [M⁺-H], 300 (10) [M⁺-CH₃], 268 (7) [M⁺-SCH₃], 222 (5) [M⁺-SCH₃, -NO₂], 163 (9), 148 (9).

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3365 cm^{-1} (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 1626 (s, C=N), 1614 (m), 1562 (s), 1539 (s, N=O), 1492 (s), 1329 (s, N=O), 874 (m), 861 (m), 836 und 819 (m).

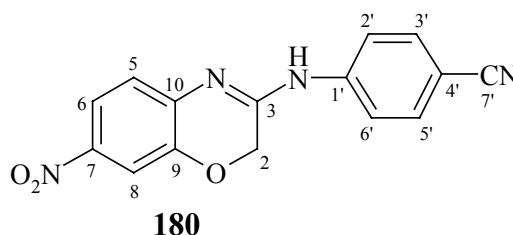
UV/Vis: λ_{\max} (ϵ_{\max}) = 254 nm (10600), 288 (12500), 392 (breit, 25300) [EtOH];

216 nm (21900), 256 (10800), 288 (12800), 392 (breit, 25000) [MeCN]; 260 nm (12500), 274 (sh, 12600), 292 (14900), 410 (breit, 21600) [DMSO]; 242 nm (13300), 268 (sh, 11700), 294 (12900), 354 (breit, 16600) [CHCl₃].

C₁₅H₁₃N₃O₃S (315.35): ber. C 57.13, H 4.15, N 13.32, S 10.17; gef. C 57.05, H 4.19, N 12.92, S 9.98.

6.9.4 4-[N-(7-Nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-amino]benzonitril (**180**)

Die Synthese erfolgt nach **AAV 10** mit 0.74 g (6.2 mmol) 4-Aminobenzonitril. Es wird 20 h bei Raumtemp. gerührt. FC [100 g SiO₂, gradiert *n*-Hexan : EA = 6 : 5 + 1 % Et₃N (v/v) und anschließend EA, Präadsorption an ca. 8 g SiO₂ mit EA] und Trocknen im Hochvakuum (laut NMR-Spektren erhält die Substanz noch große Mengen EA) ergeben 0.74 g (2.5 mmol, 48 %) **180** als zitronengelbes Pulver vom Schmp. 245–246 °C.



• Die Bezifferung ist *nicht* IUPAC-konform durchgeführt.

¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.81 (s, 2 H, 2-H), 7.29 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz 1 H, 5-H), 7.69 (d, $^3J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.83 (AA'XX', N = 8.8 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.87 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.7 Hz, $^3J_{6,8}$ = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.09 (AA'XX', erscheint als breites Dublett, 2 H, 2'-H, 6'-H), 10.25 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 62.1 (t, C-2), 104.9 (s, 8.09^{COL}, C-4'), 110.5 (d, 7.69^{CHC}, C-8), 118.4 (s, C-7'), 119.1 (d, 7.87^{CHC}, C-6), 120.1 (d, 8.09^{CHC}, C-2', C-6') 124.5 (d, 7.29^{CHC}, C-5), 133.2 (d, 7.83^{CHC}, C-3', C-5'), 141.1 (s, 7.87^{COL}, C-7), 143.0 (s, C-10), 143.2 (s, 7.83^{COL}, C-1'), 145.3 (s, 4.81^{COL}, 7.29^{COL}, C-9), 154.5 (s, 4.81^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (100)[M⁺], 264 (25) [M⁺–NO], 247 (14), 218 (15), 192 (10) [M⁺–C₆H₄CN], 165 (16) [M⁺–C₆H₄CN,–HCN], 142 (29), 116 (20), 102 (28).

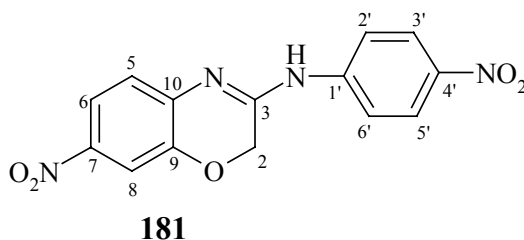
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3310 cm^{-1} (m, scharf, NH), 3274, 3248 und 3205, 3126 (w und m, NH), 3076 (w), 2233 (m, $\text{C}\equiv\text{N}$), 1646 (m, $\text{C}=\text{N}$), 1623 (m, $\text{C}=\text{N}$), 1608 (m), 1600 (m), 1538 (s, $\text{N}=\text{O}$), 1510 (s), 1338 (s, $\text{N}=\text{O}$), 1244 (s), 836 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 206 nm (27800), 296 (sh, 10300), 314 (sh, 11200), 326 (sh, 12700), 378 (breit, 31200) [EtOH]; 194 nm (37100), 214 (sh, 24600), 228 (sh, 17600), 246 (sh, 11200), 296 (sh, 9700), 334 (sh, 12500), 378 (breit, 27200) [MeCN]; 260 nm (7500), 300 (9100), 394 (breit, 23600), 516 (1400) [DMSO]; 242 nm (10300), 294 (sh, 7300), 316 (8700), 372 (breit, 17800) [CHCl_3].

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (294.27): ber. C 61.23, H 3.43, N 19.04; gef. C 60.97, H 3.75, N 18.73.

6.9.5 7-Nitro-3-(4-nitroanilino)-2H-1,4-benzoxazin (181)

Die Synthese erfolgt nach **AAV 10** mit 0.83 g (6.0 mmol) *p*-Nitroanilin. Es wird 21 h bei Raumtemp. gerührt. FC [100 g SiO_2 ; gradiert: *n*-Hexan : EA = 1 : 1 + 1 % Et_3N (v/v) und anschließend EA, Präadsorption an ca. 8 g SiO_2 mit EA] ergibt 0.94 g (3.0 mmol, 58 %) **181** als zitronengelbes Pulver vom Schmp. 240–241 °C (Zers.). Geeignete Einkristalle für eine Röntgenstrukturanalyse konnten durch langsames Abdampfen des Lösungsmittels aus einer Lösung von **181** in Aceton erhalten werden.



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 4.83 (s, 2 H, 2-H), 7.31 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz 1 H, 5-H), 7.70 (d, $^3J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.89 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.7 Hz, $^3J_{6,8}$ = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.14 (breites Singulett mit Schulter, $\text{AA}'\text{XX}'$, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.27 ($\text{AA}'\text{XX}'$, N = 9.2 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 10.43 (s, breit, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 62.1 (t, C-2), 110.6 (d, 7.70^{CHC} , C-8), 118.5 (d, 7.89^{CHC} , C-6), 119.8 (d, 8.14^{CHC} , C-2', C-6'), 124.6 (d, sehr schwach, 7.31^{CHC} , C-5), 124.9 (d, 8.27^{CHC} , C-3', C-5'), 140.0 (s, sehr schwach), 142.1 (s), 143.2 (s), 145.2 (s, sehr schwach), 145.3 (s), 154.9 (s, sehr schwach, 4.83^{COL} , C-3).

MS (GC MS): m/z (%) = 314 (100) [M^+], 313 (38) [$M^+ - H$], 284 (6), 267 (8), 222 (7) [$M^+ - 2 \times NO_2$], 165 (9) [$M^+ - C_6H_4NO_2, -HCN$], 163 (13), 138 (7).

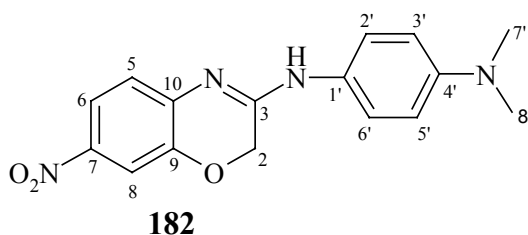
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3332 cm^{-1} (m, scharf, NH), 3196, 3156, 3118 (w, NH), 3088, 3069 (w, C-H arom.), 1647 (m, C=N), 1621 (m, C=N), 1570 (m), 1550 und 1508 (s, N=O), 1348 (m, N=O), 1330 (s, N=O), 1241 (m), 859 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 206 nm (25700), 240 (16100), 332 (sh, 11300), 388 (breit, 37700) [EtOH]; 238 nm (14100), 310 (sh, 7200), 324 (sh, 9400), 340 (sh, 11800), 390 (32700), 524 (300) [MeCN]; 260 nm (10100), 318 (sh, 6100), 328 (sh, 7000), 346 (sh, 8400), 406 (breit, 29600) [DMSO]; 242 nm (13600), 366 (breit, 18400) [$CHCl_3$].

C₁₄H₁₀N₄O₅ (314.26): ber. C 53.51, H 3.21, N 17.83; gef. C 53.35, H 3.15, N 17.59.

6.9.6 3-(4-Dimethylanilino)-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin (182)

Die Synthese erfolgt nach **AAV 10** unter den dort erwähnten Abweichungen, wobei 0.85 g (6.3 mmol) *N,N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin eingesetzt wird. Es wird 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach FC [100 g SiO₂, *n*-Hexan : EA = 7 : 5 + 1 % Et₃N (v/v), Präadsorption ca. 8 g SiO₂ mit EA] wird 0.46 g (1.47 mmol, 28 %) eines hellroten Pulvers vom Schmp. 168–169 °C erhalten (leichte Dunkelfärbung an der Luft).



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.89 (s, 6 H, 7'-H, 8'-H), 4.72 (s, 2 H, 2-H), 6.76 (AA'XX', N = 9.0 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.13 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.65 (d, $^3J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.70 (AA'XX', erscheint als ein breites Dublett, N = 8.3 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.84 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.7 Hz, $^3J_{6,8}$ = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 9.69 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 39.5 (s, C-7', -8'), 62.1 (t, C-2), 110.2 (d, 7.65^{CHC}, C-8), 112.5 (d, 6.76^{CHC}, C-3', C-5'), 118.7 (d, 7.84^{CHC}, C-6), 121.7 (d, 7.70^{CHC}, C-2', C-6'), 123.4 (d, 7.13^{CHC}, C-5), 128.5 (s, 6.76^{COL}, C-1'), 141.4 (d, 7.13^{COL}, C-7), 143.2 (s, C-10), 145.1 (s, 4.81^{COL}, 7.13^{COL}, C-9), 147.3 (s, 2.89^{COL}, C-4'), 153.7 (s, 4.72^{COL}, C-3).

MS (GC MS): m/z (%) = 312 (100) $[M^+]$, 311 (8) $[M^+-H]$, 266 (7) $[M^+-NO_2]$, 160 (16) 148 (14), 163 (13), 134 (11).

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3195 cm^{-1} (m, (N-H)-Valenzschw.), 3082 (m, breit), 2810 (m, C-H, N-CH₃), 1643 (s, C=N), 1617 (m, C=N), 1562 (s), 1525 (s), 1514 (s, N=O), 1331 (s, N=O), 1268 (s), 1249 (s), 863 (m), 825 (s).

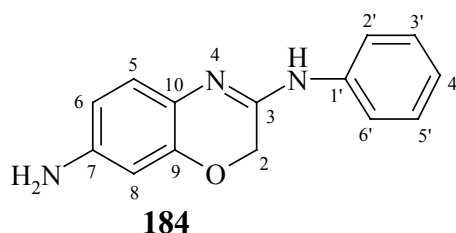
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 250 nm (11000), 300 (12900), 408 (breit, 18600) [EtOH]; 252 nm (11200), 300 (14100), 414 (breit, 20300) [MeCN]; 256 nm (10700), 260 (10700), 300 (14300), 418 (breit, 21700) [DMSO]; 240 nm (12300), 258 (sh, 12100), 292 (11500), 392 (breit, 18600) [CHCl_3].

C₁₆H₁₆N₄O₃ (312.33): ber. C 61.53, H 5.16, N 17.94; gef. C 61.05, H 5.06, N 17.77.

6.10 7-Amino-3-arylino-2*H*-1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XI, R = NH₂ (184–186)

6.10.1 7-Amino-3-anilino-2*H*-1,4-benzoxazin (184)

Die Reduktion, Aufarbeitung und Reinigung erfolgen unter Abweichungen gemäß AAV 5 mit einem Ansatz aus 40 mg Pd-C 10 %, suspendiert in 3 mL H₂O, 0.17 g (4.5 mmol) NaBH₄, gelöst in 3 mL H₂O, und 0.40 g (1.5 mmol) **177** in einem Lösungsmittelgemisch aus 30 mL MeOH und 3 mL DMF. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemp unter N₂ gerührt. Anschließende Flash-Filtration [50 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 5 : 4 + 1 % Et₃N (v/v)] ergibt ein gelbes Öl, welches im Hochvakuum fest wird. Man erhält 0.20 g (0.84 mmol, 56 %) DC-einheitliches **184** als einen grauen Feststoff, welcher empfindlich gegenüber Luftsauerstoff ist (nach wenigen Tagen tritt Dunkelfärbung auf; auf den Schmp. wurde daher verzichtet).



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (s, breit, 2 H, NH₂), 4.48 (s, breit, 2 H, 2-H), 6.27 ("d", 2 H, 6-H, 8-H), 6.93 (s, breit, 1 H, NH), 7.06 ("t", 1 H, 4'-H), 7.31 ("t", 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.48 ("s", breit, 2 H, 2'-H, 6'-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 60.4 (t, C-2), 102.8 (s), 109.4 (d), 115.1 (d), 120.5 (s), 123.3 (d), 124.7 (d, schwach), 129.1 (d), 129.2 (d), 143.4 (s), 146.0 (s).

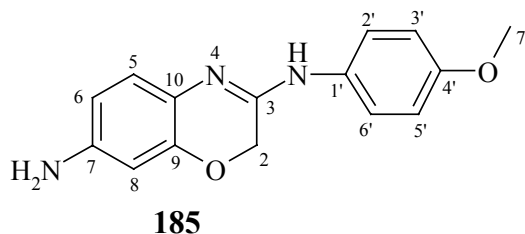
MS (GC MS): m/z (%) = 239 (100) [M⁺], 222 (5), 210 (5), 147 (9) [M⁺–NHC₆H₅], 136 (9), 135 (10), 132 (10), 118 (11), 117 (23).

C₁₄H₁₃N₃O (239.275): Da die Verbindung hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff aufweist, wurde auf die Elementaranalyse verzichtet.

6.10.2 7-Amino-3-(4-methoxyanilino)-2*H*-1,4-benzoxazin (185)

Die Reduktion, Aufarbeitung und Reinigung erfolgen unter Abweichungen gemäß AAV 5 mit einem Ansatz aus 60 mg Pd-C 10 % in 3 mL H₂O, 0.19 g (5.0 mmol) NaBH₄ in 3 mL H₂O und 0.50 g (1.7 mmol) **178** als Lösung in einem Lösungsmittelgemisch aus 30 mL MeOH und

3 mL DMF. Der Ansatz wird 30 min bei Raumtemp. unter N₂ gerührt. Anschließende Flash-Filtration [50 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 5 : 7 + 1 % Et₃N (v/v)] liefert ein orange-rotes Öl, welches im Hochvakuum fest wird: 0.26 g (0.97 mmol, 57 %) DC-einheitliches **185**, welches ebenfalls empfindlich gegenüber Luftsauerstoff ist (rasch tritt Dunkelfärbung auf; auf den Schmp. wurde daher verzichtet).



¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 3.61 (s, breit, 2 H, NH₂), 3.79 (s, 3 H, 7'-H), 4.49 (s, breit, 2 H, 2-H), 6.28 ("d", 2 H, 6-H, 8-H), 6.87 ("dd", AA'XX', *N* = 8.8 Hz, 3 H, auch 3'-H, 5'-H), 7.33* ("s", breit, 2'-H, 6'-H und NH).

* Die Signale sind nicht vollständig aufgelöst und fallen zusammen; die Nähe des Lösungsmittelsignals verhindert eine genaue Bestimmung der Protonenzahl.

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 55.5 (q, C-7'), 85.1 (t, C-2), 100.0 (s, schwach), 102.8 (s, schwach), 109.4 (d, C-3', C-5'), 114.4 (d), 122.7 (d, C-2', C-6'), 143.0 (s), 146.1 (s), 156.0 (s).

• Zwei Dublett-Signale und ein Singulett-Signal sind nicht sichtbar.

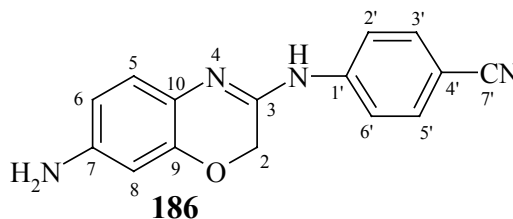
MS (GC MS): *m/z* (%) = 269 (100) [M⁺], 254 (7) [M⁺–CH₃], 147 (24) [M⁺–NHC₆H₄OMe], 136 (8), 134 (16), 132 (10), 121 (5).

C₁₅H₁₅N₃O₂ (269.30): Da die Verbindung hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff aufweist, wurde auf die Elementaranalyse verzichtet.

6.10.3 4-[N-(7-Amino-2*H*-1,4-benzoxazin-3-yl)-amino]benzonitril (**186**)

Die Reduktion erfolgt unter Abweichungen nach AAV 5. 0.15 g (3.96 mmol) NaBH₄ wird in 3 mL H₂O gelöst und unter kräftigem Rühren und N₂ zu einer Suspension von 35 mg Pd-C 10 % in 3 mL H₂O gegeben. Die erhaltene Suspension wird dann innerhalb von 10 min tropfenweise mit einer Lösung von 0.38 g (1.3 mmol) **180**, in einem Lösungsmittelgemisch aus 25 mL MeOH und 3 mL DMF gelöst, versetzt. Es wird noch weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt (DC-Kontrolle). Der nach Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird durch Flash-Filtration [50 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 1 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Man isoliert ein öliges Produkt, welches laut NMR-Spektren noch große Mengen DMF enthält. Nach

Trocknen im Hochvakuum erhält man 137 mg (0.52 mmol, 40 %) **186** als gelbes Öl, welches empfindlich gegenüber Luftsauerstoff ist (Braunfärbung nach einem Tag).



- Die Bezifferung ist *nicht* IUPAC-konform durchgeführt.

¹H NMR (200.1 MHz, [D₆]Aceton): δ = 4.53 (s, 2 H, 2-H), 4.61 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.22 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.4 Hz, 1 H, 8-H), 6.31 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.2 Hz, ³*J*_{6,8} = 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.91 (d, ³*J*_{5,6} = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.66 (AA'XX', *N* = 8.9 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 8.11 (AA'XX', *N* = 8.8 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.79 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (50.3 MHz, [D₆]Aceton): δ = 63.1 (t, C-2), 102.1 (d, C-8), 104.7 (s, C-4'), 109.3 (d, C-6), 119.6 (d, C-2', C-6'), 119.8 (s, C-7'), 125.1 (s, schwach, C-10), 126.5 (d, C-5), 133.6 (d, C-3', C-5'), 145.7* (s, C-1'), 147.3* (s, C-7), 147.4* (s, C-9), 149.0 (s, C-3).

* Die Signale können auch vertauscht sein.

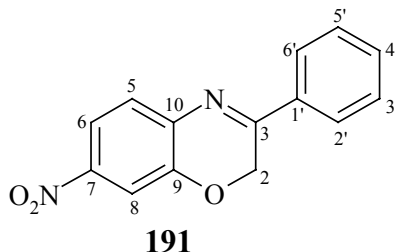
MS (GC MS): kein Spektrum von **186** erhalten, da die Verbindung thermisch 4-Aminobenzonitril abspaltet.

C₁₅H₁₂N₄O (264.28): Da die Verbindung hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff aufweist, wurde auf die Elementaranalyse verzichtet.

6.11 7-Substituierte 3-Aryl-2*H*-1,4-benzoxazine der allgemeinen Struktur XII (191, 192, 196, 206–209); Synthese von 3-Hydroxy-7-nitro-3-(4-nitrophenyl)-phenomorpholin (193)

6.11.1 7-Nitro-3-phenyl-2*H*-1,4-benzoxazin (191) (durch Syntheseweg I)

Die Synthese erfolgt unter Abweichungen in Anlehnung an SABITHA und RAO.^[91] Einer Lösung von 1.54 g (10 mmol) **110** in 40 mL CH₂Cl₂ werden 40 mL einer 20 %igen wässrigen K₂CO₃-Lösung und 170 mg (0.5 mmol) TBAHS zugegeben. Die zweiphasige Mischung wird innerhalb von 15–20 min bei Raumtemp. unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 2.3 g (11.4 mmol) Bromphenacyl, in 30 mL CH₂Cl₂ gelöst, versetzt. Es wird 18 h unter N₂ zum Sieden erhitzt und weitere 12 h bei Raumtemp gerührt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 2 N NaOH-Lösung und anschließend mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer bis auf ein Volumen von ca. 30 mL eingeeengt. Der Rückstand wird auf ca. 8 g SiO₂ präadsorbiert und durch FC [100 g SiO₂; EA + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol: 1.0 g (3.9 mmol, 39 %), gelbes glänzendes Pulver, Schmp. 197–199 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 5.40 (s, 2 H, 2-H), 7.56–7.64 (m, 4 H, 5-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 7.77 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.91 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.6 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.09 ("d", 2 H, 2'-H, 6'-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 62.9 (t, C-2), 110.8 (d, 7.77^{CHC}, C-8), 117.7 (d, 7.91^{CHC}, C-6), 127.2 (d, C-2', C-6'), 127.7 (d, C-5), 128.9 (d, C-3', C-5'), 132.5 (d, C-4'), 134.0 (s, C-1'), 138.5 (s, C-10), 146.3 (s, C-9), 146.5 (s, C-7), 163.8 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 254 (100) [M⁺], 253 (30) [M⁺–H], 224 (20) [M⁺–NO], 208 (20) [M⁺–NO₂], 207 (18), 195 (15), 178 (18), 152 (15), 121 (14), 105 (17), 103 (48).

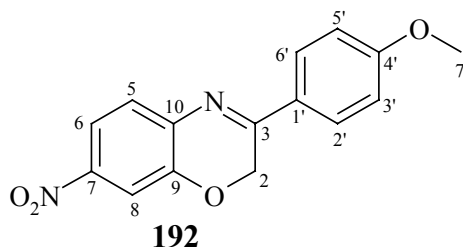
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3106 cm^{–1}, 3082 (w, C-H arom.), 1605 (m), 1613 (m, C=N), 1561 (m), 1510 (s, N=O), 1345 (s, N=O), 835 (m), 691 und 769 (m, fünf benachb. arom. C-H).

UV/Vis: λ_{\max} (ϵ_{\max}) = 242 nm (11000), 322 (13600), 368 (breit, 12800) [CHCl_3];
 196 nm (29400), 234 (17300), 318 (16700), 368 (breit, 15300) [MeCN];
 324 nm (breit, 14200), 374 (breit, 13900) [DMF].

C₁₄H₁₀N₂O₃ (254.24): ber. C 66.14, H 3.96, N 11.02; gef. C 65.82, H 3.95, N 10.82.

6.11.2 3-(4-Methoxyphenyl)-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin (192) (durch Syntheseweg I)

Die Herstellung erfolgt analog zur Synthese von **191**, Versuch 6.11.1. Zu einem Gemisch aus 0.77 g (5 mmol) **110** in 30 mL CH_2Cl_2 und 20 mL einer 20 %igen wässrigen K_2CO_3 -Lösung wird 85 mg (0.25 mmol) TBAHS gegeben. Dann wird unter kräftigem Rühren eine Lösung von 1.14 g (4.8 mmol) ω -Brom-*p*-methoxyacetophenon in 30 mL CH_2Cl_2 innerhalb von 15–20 min bei Raumtemp. zugetropft. Es wird 8 h unter N_2 zum Sieden erhitzt und anschließend 16 h bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene grün-gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit H_2O gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und durch Umkristallisation aus EtOH unter Zugabe von wenig EA gereinigt. Zur Verbesserung der Ausbeute wird die organische Phase des Filtrats abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird durch zweifache Umkristallisation aus EtOH mit wenig EA gereinigt. Insgesamt gewinnt man 0.88 g (3.1 mmol, 62 %) hellgelbes **192** vom Schmp. 204–205 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.88 (s, 3 H, 7'-H), 5.35 (s, 2 H, 2-H), 7.11 (AA'XX', N = 9.0 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.55 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.70 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 7.91 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.6 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.09 (AA'XX', N = 8.9 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 55.5 (q, C-7'), 62.6 (t, C-2), 110.7 (d, 6.70^{CHC}, C-8), 114.3 (d, C-3', C-5'), 117.7 (d, 7.91^{CHC}, C-6), 126.5 (s, 5.35^{COL}, C-1'), 127.2 (d, 7.55^{CHC}, C-5), 129.3 (d, C-2', C-6'), 139.0 (s, 5.35^{COL}, 7.55^{COL}, C-10), 145.8 (s, C-7), 146.4 (s, C-9), 162.8 (s, 3.88^{COL}, C-4'), 163.0 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (100) [M^+], 283 (22) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 269 (21) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 254 (28) [$\text{M}^+ - \text{NO}$], 239 (16), 209 (17), 182 (16), 166 (11), 149 (11), 133 (42), 121 (15), 103 (15).

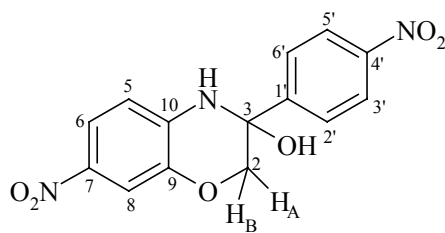
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3098 cm^{-1} , 3080, 3012 (w, C-H arom.), 2847 (w, C-H, Ether), 1610 (m, C=N), 1556 (s, N=O), 1509 (s), 1339 (s, N=O), 1250 (m, C-O, Ether), 1179 (s), 1054 (m, C-O, Ether), 838 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 234 nm (6600), 244 (16600), 342 (sh, breit, 16600), 356 (sh, 17200), 384 (breit, 22000) [CHCl_3]; 252 nm (5500), 260 (7300), 342 (sh, 14600), 358 (sh, 15500), 392 (21100) [DMSO].

C₁₅H₁₂N₂O₄ (284.27): ber. C 63.38, H 4.25, N 9.85; gef. C 63.66, H 4.28, N 9.54.

6.11.3 3-Hydroxy-7-nitro-3-(4-nitrophenyl)-phenomorpholin (193)

Nach SABITHA und RAO^[91] wird eine Lösung von 0.77 g (5 mmol) **110** in 30 mL CH_2Cl_2 mit 20 mL einer 20 %igen wässrigen K_2CO_3 -Lösung und 85 mg (0.25 mmol) TBAHS versetzt. Der zweiphasigen Mischung wird innerhalb von 15–20 min bei Raumtemp. unter kräftigem Rühren tropfenweise 1.22 g (5 mmol) ω -Brom-*p*-nitroacetophenon, in 20 mL CH_2Cl_2 gelöst, hinzugefügt. Es wird dann 8 h unter N_2 bei Raumtemp gerührt, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert und mehrfach mit H_2O gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum gewinnt man 1.28 g (4.1 mmol, 82 %) **193**. Da der Feststoff laut NMR-Spektren eine ausreichende Reinheit aufweist, wird auf eine weitere Reinigung verzichtet (Schmp.: 197–200 °C, Zers.).



193

¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.97 ("d" (ABX), $^2J_{\text{HA,HB}}$ = 10.7 Hz, 1 H, 2- H_A), 4.01 ("dd" (ABX), $^2J_{\text{HB,HA}}$ = 10.7 Hz, 1 H, 2- H_B), 6.87 (s, 1 H, OH), 6.87 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.65 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H) 7.82 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.9 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.6 Hz, 1 H, 6-H) 7.86 (AA'XX', N = 8.9 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H), 8.30 (AA'XX', N = 8.9 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 8.42 (s, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 72.1 (t, 3.97^{CHC}, 4.01^{CHC}, C-2), 77.9 (s, C-3), 111.3 (d, 7.65^{CHC}, C-8), 113.2 (d, 6.87^{CHC}, C-5), 119.2 (d, 7.82^{CHC}, C-6), 123.3 (s, 8.30^{CHC}, C-3', C-5'), 128.2 (d, 7.86^{CHC}, C-2', C-6'), 137.2 (s, C-7), 140.6 (s, C-10), 140.8 (s, 3.97^{COL}, 4.01^{COL}, C-9), 147.5 (s, C-4'), 148.4 (s, C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 317 (3) [M^+], 299 (100) [$M^+ - H_2O$], 269 (26) [$M^+ - H_2O, -NO$], 252 (18), 239 (9), 223 (17), 207 (14), 195 (8), 178 (14), 148 (21), 118 (21), 102 (29).

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3472 cm^{-1} (m, NH), 3391 (vs, OH), 3084, 3054 (m, C-H arom.), 1525 (vs), 1519 (vs), 1350 (s), 1342 (m), 1326 (s), 1314 (vs), 1215 (s), 1139 (m), 823 (m).

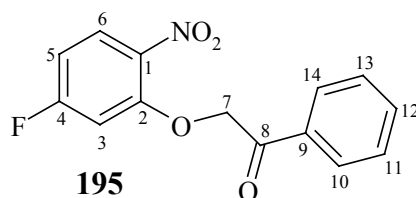
C₁₄H₁₁N₃O₆ (317.26): ber. C 53.00, H 3.49, N 13.25; gef. C 52.45, H 3.42, N 12.98.

6.11.4 7-Fluor-3-phenyl-2*H*-1,4-benzoxazin (196)

6.11.4.1 Durch reduktive Verfahren

i) 4-Fluor-2-(phenacyl-oxy)-1-nitrobenzol (195)

Eine Suspension von 1.0 g (6.36 mmol) Nitrophenol **139**, 1.14 g (8.25 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ und 1.60 g (8.0 mmol) Bromphenacyl in 30 mL abs. Aceton wird 4 h unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, wird mit H₂O und EA versetzt und der organische Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet. Der eingedampfte Rückstand wird durch FC (100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 7 : 2 + 1 % Et₃N (v/v)) gereinigt. Man erhält 0.86 g (3.12 mmol, 49 %) **195** als hellbraunes Pulvers.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 5.92 (s, 2 H, 7-H), 6.99–7.04 (m, 1 H, 5-H), 7.40 (dd, 1 H, 3-H), 7.60 ("t", 2 H, 11-H, 13-H), 7.70–7.74 (m, 1 H, 12-H), 8.00 ("t", 2 H, 10-H, 14-H), 8.06 (dd, 1 H, 6-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 71.6 (t, C-7), 103.4 (d, $|^2J_{(C,F)}|$ = 27.8 Hz, C-3), 107.9 (d, $|^2J_{(C,F)}|$ = 24.0 Hz, C-5), 127.6 (d, $|^3J_{(C,F)}|$ = 11.7 Hz, C-6), 127.9 * (d, C-10, C-14), 128.8* (d, C-11, C-13), 134.0 (d, C-12), 136.2 (s, C-9), 153.2 (s, $|^3J_{(C,F)}|$ = 12.0 Hz, C-2), 164.8 (s, $|^1J_{(C,F)}|$ = 252.0 Hz, C-4), 180.9 (s, C-1), 193.0 (s, C-8).

* Die Signale können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 275 (0.2) [M^+], 229 (8) [$M^+ - NO_2$], 141 (4), 105 (100), 91 (8).

C₁₄H₁₀FNO₄ (275.235)

ii) reduktive Cyclisierung von **195** zu **196** mit NaH_2PO_2 und Pd-C 5 %

Eine Lösung aus 0.50 g (1.82 mmol) **195** in 10 mL THF wird mit 1.50 g (14 mmol) NaH_2PO_2 (Monohydrat), in 10 mL H_2O gelöst, versetzt. Zur erhaltenen Mischung wird 50 mg Pd-C 5 % hinzugefügt und 1 h bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Es wird abfiltriert, das erhaltene Filtrat mit H_2O und EA versetzt und der organische Extrakt anschließend mit Na_2SO_4 getrocknet. FC des eingedampften Rückstands [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 12 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] ergibt 50 mg (0.22 mmol, 12 %) **196** als blassgelben Feststoff. Schmp. und analytische Daten stimmen mit durch Syntheseweg III erhaltenen Werten [Versuch 6.11.3.3 (iii b)] überein.

C₁₄H₁₀FNO (227.24)

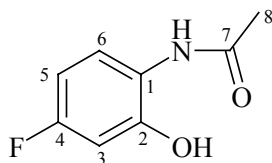
iii) Versuch zur reduktiven Cyclisierung von **195** zu **196** mit Sm/TiCl_4 ^[93]

Einer Suspension von 0.30 g (2.0 mmol) Sm in 15 mL abs. THF wird tropfenweise 0.22 mL (2.0 mmol) TiCl_4 zugegeben und die Mischung anschließend 2 h zum Sieden erhitzt. Das auf Raumtemp. abgekühlte Reaktionsgemisch wird dann mit einer Lösung von 0.275 g (1.0 mmol) **195** in 5 mL abs. THF versetzt. Die Reaktion wurde mittels DC-Analyse verfolgt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. wird laut DC-Analyse **195** kaum reduziert. Auf die Aufarbeitung des Ansatzes wurde daher verzichtet.

6.11.4.2 Durch Syntheseweg II

i) *N*-(4-Fluor-2-hydroxyphenyl)-acetamid (**198**) (Eintopfsynthese)

Durchführung und Aufarbeitung des Reduktionsschrittes erfolgen nach **AAV 6**. Nitrophenol **139** (3.0 g, 19 mmol), in 50 mL EtOH gelöst, wird in Gegenwart von 0.5 g RANEY-Ni innerhalb von 7 h mit H_2 (1 bar) bei Raumtemp. hydriert. Der nach Aufarbeitung verbleibende Rückstand wird in 40 mL CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.53 mL (19 mmol) Pyridin versetzt. Zu der erhaltenen Reaktionslösung wird bei 0 °C 1.35 mL (19 mmol) Acetylchlorid getropft und nach Erwärmung der Mischung auf Raumtemp. 16 h unter N_2 gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser/EA versetzt. Nach Trocknen des organischen Extrakts mit MgSO_4 und Eindampfen im Vakuum, wird der Rückstand mittels FC [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 7 : 5 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt: 1.32 g (7.8 mmol, 41 %) **198** als blassrosa Feststoff mit einem Schmp. von 163–165 °C (Lit.^[119]: Schmp. 169 °C).



198

^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 2.06 (s, 3 H, 8-H), 6.45 (qd, $|^3J_{(\text{H},\text{F})}| = 8.7$ Hz, $^4J_{5,3} = 2.8$ Hz, $^3J_{5,6} = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 6.52 (dd, $^4J_{3,5} = 2.8$ Hz, $|^3J_{(\text{H},\text{F})}| = 10.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.26 (dd, $^3J_{6,5} = 8.8$ Hz, $|^4J_{(\text{H},\text{F})}| = 6.1$ Hz, 1 H, 6-H), 9.12 (s, breit, 1 H), 9.72 (s, breit, 1 H).

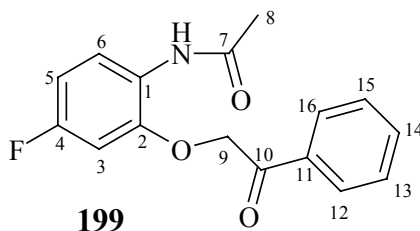
^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 23.3 (q, C-8), 105.6 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 24.8$ Hz, C-3), 106.8 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 22.6$ Hz, C-5), 123.9 (d, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 10.1$ Hz, C-6), 124.1 (s, $|^4J_{(\text{C},\text{F})}| = 3.0$ Hz, C-1), 150.8 (s, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 11.9$ Hz, C-2), 161.4 (s, $|^1J_{(\text{C},\text{F})}| = 241.1$ Hz, C-4), 171.2 (s, C-7).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 169 (27) $[\text{M}^+]$, 127 (100) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}]$, 98 (21).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_2$ (169.15)

ii) *N*-[4-Fluor-2-(phenacyl-oxy)-phenyl]-acetamid (199**)**

Eine Suspension von 0.70 g (4.14 mmol) **198**, 0.69 g (5.0 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 und 1.0 g (5.0 mmol) Bromphenacyl in 30 mL abs. Aceton wird 90 min unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit H_2O und EA versetzt, der organische Extrakt mit MgSO_4 getrocknet, zur Trockene eingedampft und anschließend in Hochvakuum getrocknet. Da der erhaltene dunkelgrüne feste Rückstand, laut der spektroskopischen Daten, nahezu rein war, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet und **199** als Rohprodukt zu **196** umgesetzt. Die unten aufgeführten analytischen Daten beziehen sich auf das Rohprodukt.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (s, 3 H, 8-H), 5.40 (s, 2 H, 9-H), 6.67 ("d", breit, 1 H, 3-H), 6.74 ("t", 1 H, 5-H), 7.54 ("t", 2 H, 13-H, 15-H), 7.68 ("t", 1 H, 14-H), 7.96 ("d", 2 H, 12-H, 16-H), 8.31 (dd, 1 H, 6-H), 8.60 (s, breit, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 24.6 (q, C-8), 72.9 (t, C-9), 102.5 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 26.3$ Hz, C-3), 108.9 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 21.4$ Hz, C-5), 121.6 (d, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 9.1$ Hz, C-6), 125.5 (s, C-1), 127.7* (d, C-12, C-16), 129.0* (d, C-13, C-15), 133.7 (s, C-11), 134.4 (d, C-14), 148.1 (s, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 9.6$ Hz, C-2), 157.4 (s, C-7), 158.6 (s, $|^1J_{(\text{C},\text{F})}| = 243.7$ Hz, C-4), 193.9 (s, C-10).

* Die Signale lassen sich nicht sicher lokalisieren; sie können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 287 (1) [M^+], 169 (20), 151 (17), 127 (100) [140^+], 122 (16).

C₁₆H₁₄FNO₃ (287.29)

iii) Entschützung und intramolekulare Kondensation von **199** zu **196** im basischen Milieu

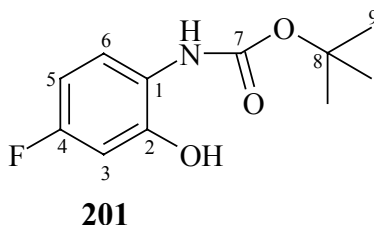
Die Durchführung erfolgt in Anlehnung an CHIOCCARA *et al.*^[39] Das Rohprodukt **199** wird in 25 mL EtOH aufgenommen und mit einer konz. KOH-Lösung (0.46 g, 8.3 mmol KOH gelöst in 2 mL H₂O) versetzt. Nach 2½ h Rückflusskochen und Abkühlen auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit H₂O versetzt. Der ausgefallene rotbraune glänzende Niederschlag wird abfiltriert, mehrfach mit H₂O gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und durch FC [50 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 10 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Man gewinnt 0.35 g (1.54 mmol, 37 %, bezogen auf **198**) analysenreines **196** als blassgelben Feststoff (Elementaranalyse s. unten). Der Schmp. und die analytischen Daten stimmen sehr gut mit durch unten beschrieben Syntheseweg III [Versuch 6.11.3.3 (iii b)] erhaltenen Werten überein.

C₁₄H₁₀FNO (227.24): ber. C 74.00, H 4.43, N 6.16; gef. C 74.30, H 4.46, N 5.83.

6.11.4.3 Durch Syntheseweg III

i) *O*-*t*-Butyl-*N*-(4-Fluor-2-hydroxyphenyl)-carbamat (**201**) (Eintopfsynthese)

Nach **AAV 6** wird 10 g Nitrophenol **139** (64 mmol), in 200 mL EtOH gelöst, in Gegenwart von 1.50 g RANEY-Ni für 12 h mit H₂ (1.5 bar) bei Raumtemp. hydriert. Der nach Aufarbeitung (gemäß **AAV 6**) erhaltene Rückstand wird in 75 mL THF gelöst, zuerst mit 9.2 mL (64 mmol) Triethylamin und dann mit 10.8 g (64 mmol) (BOC)₂O versetzt. Es wird 8 h unter N₂ zum Sieden erhitzt und anschließend 16 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit H₂O und CHCl₃ versetzt. Nach Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ und Eindampfen im Vakuum wird der ölige Rückstand mittels FC (200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 7 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)) gereinigt: Hochviskoses orangefarbenes Öl, welches durch Trocknen im Hochvakuum zu einem farblosen Feststoff vom Schmp. 116–117 °C wird. Die Ausbeute beträgt 4.40 g (19 mmol, 30 %).



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 9 H, 9-H), 6.55 (qd, $|^3J_{\text{(H,F)}}|$ = 8.7 Hz, $^4J_{5,3}$ = 2.8 Hz, $^3J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.69 (dd, $^4J_{3,5}$ = 2.8 Hz, $|^3J_{\text{(H,F)}}|$ = 8.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.86 (s, breit, 1 H, OH), 7.19 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.8 Hz, $|^4J_{\text{(H,F)}}|$ = 5.9 Hz, 1 H, 6-H), 8.18 (s, breit, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 28.2 (q, C-9), 81.9 (s, C-8), 105.4 (d, schwach, $|^2J_{\text{(C,F)}}|$ = 23.6 Hz, C-3), 106.9 (d, $|^2J_{\text{(C,F)}}|$ = 22.6 Hz, C-5), 122.0 (d, $|^3J_{\text{(C,F)}}|$ = 10.1 Hz, C-6), 148.8 (s, $|^3J_{\text{(C,F)}}|$ = 11.7 Hz, C-2), 155.0 (s, C-1), 160.2 (s, $|^1J_{\text{(C,F)}}|$ = 242.7 Hz, C-4), 171.8 (s, C-7).

MS (GC MS): m/z (%) = 227 (5) $[\text{M}^+]$, 171 (92) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]$, 153 (10) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{H}_2\text{O}]$, 127 (100) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CO}_2]$, 57 (78).

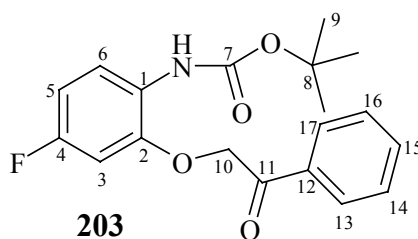
FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3295 cm^{-1} (m, scharf), 3078, 3077 (w, C-H arom.), 2980 (w), 1673 (m, C=O), 1613 (m), 1550 (m), 1512 (s), 1323 (m), 1293 (s), 1264 (m, C-O), 1155 (s; C-F), 1059 (m, C-O), 894 (w), 816 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 204 nm (31000), 234 (8900), 284 (3300) [MeCN].

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ (227.23): ber. C 58.14, H 6.21, N 6.16; gef. C 58.22, H 6.31, N 6.13.

ii) *O*-*t*-Butyl-*N*-[4-fluor-2-(phenacyl-oxy)-phenyl]-carbamat (203**)**

Eine Suspension von 4.40 g (19.4 mmol) **201**, 3.40 g (24.6 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 und 4.75 g (23.9 mmol) Bromphenacyl in 100 mL abs. Aceton wird 4 h unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle). Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, wird mit H_2O und EA versetzt und der organische Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet. Der eingedampfte Rückstand wird durch FC (100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 7 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)) gereinigt. Es wird ein hochviskoses orangefarbenes Öl erhalten, welches im Hochvakuum zu einem feinen farblosen Pulver vom Schmp. 121–122 °C wird: 5.10 g (14.8 mmol, 76 %).



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.57 (s, 9 H, 9-H), 5.40 (s, 2 H, 10-H), 6.60 (dd, $|^3J_{\text{(H,F)}}|$ = 9.7 Hz, $^4J_{3,5}$ = 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.74 (td, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz, $^4J_{5,3}$ = 2.7 Hz, $|^3J_{\text{(H,F)}}|$ = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.37 (s, breit, 1 H, NH), 7.55–7.58 (m, 2 H, 14-H, 16-H), 7.67–7.71 (m, 1 H, 15-H), 7.98–8.01 (m, 2 H, 13-H, 17-H), 8.08 ("t", breit, 1 H, 6-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 28.3 (q, C-9), 71.8 (t, C-10), 80.4 (s, C-8), 101.1 (d, $|^2J_{\text{C,F}}|$ = 26.6 Hz, C-3), 108.3 (d, $|^2J_{\text{C,F}}|$ = 21.6 Hz, C-5), 119.8 (d, schwach, $|^3J_{\text{C,F}}|$ = 10.1 Hz, C-6), 125.3 (s, $|^4J_{\text{C,F}}|$ = 3.2 Hz, C-1), 127.8* (d, C-13, C-17), 129.0* (d, C-14, C-16), 134.0 (s, C-12), 134.2 (d, C-15), 147.2 (s, $|^3J_{\text{C,F}}|$ = 9.4 Hz, C-2), 153.0 (s, C-7), 158.0 (s, $|^1J_{\text{C,F}}|$ = 241.8 Hz, C-4), 193.3 (s, C-11).

* Die Signale lassen sich nicht sicher lokalisieren; sie können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 345 (10) $[\text{M}^+]$, 289 (9) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2]$, 245 (15) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CO}_2]$, 227 (8), 223 (16), 126 (13), 105 (100).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3434 cm^{-1} (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3088, 3054 (w, C-H arom.), 2991 (w), 2970 (w), 1720 (s, $\text{NH}-\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$), 1706 (s, $\underline{\text{O}}=\underline{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$), 1529 (vs), 1245 (s, C-O), 1165 (s, C-F), 1078 (m), 824 (m, zwei benachb. arom. C-H).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 242 nm (26300), 284 (4700) $[\text{CH}_2\text{Cl}_2]$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$ (345.37): ber. C 66.08, H 5.84, N 4.06; gef. C 66.03, H 5.94, N 3.98.

iii) Entschüttung und intramolekulare Kondensation von **203** zu **196**

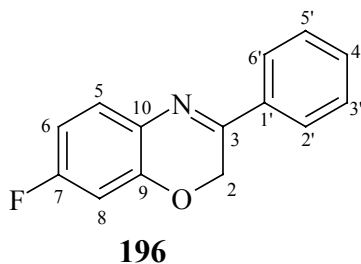
a) Entschüttung mit konz. HCl (aq.)

1.50 g (4.35 mmol) **203** wird in einem Gemisch aus 25 mL EtOH und 5 mL 37 %iger HCl gelöst und unter N_2 2 h zum Sieden erhitzt. Die auf Raumtemp. abgekühlte tiefrotgefärbte Reaktionslösung wird portionsweise mit 2 N NaOH bis zur Einstellung eines pH-Werts von ca. 10 versetzt und noch weitere 30 min bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene hellorange Niederschlag wird abfiltriert, im Hochvakuum getrocknet und durch FC (100 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 14 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)) gereinigt: 0.30 g (1.3 mmol, 30 %) **196** als hellgelbes Pulver, dessen Schmp. und analytische Daten sehr gut mit den unter b) aufgeführten Werten übereinstimmen.

b) Entschüttung mit 5–6 N HCl in 2-Propanol

Die Synthese erfolgt unter Abweichungen nach **AAV 11**. 1.04 g (3.0 mmol) **203** in 50 mL 5–6 N HCl in 2-Propanol wird 1 h bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Aufgrund der geringen Löslichkeit von **203** wird weitere 15 min zum Sieden erhitzt. Die auf Raumtemp. abgekühlte grün-schwarze Reaktionslösung wird gemäß **AAV 11** mit 2 N NaOH versetzt und noch 30 min bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene hellgelbe Niederschlag* wird abfiltriert, mehrfach mit H_2O gewaschen, und im Hochvakuum getrocknet. FC [50 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 28 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] liefert 0.48 g (2.1 mmol, 70 %) **196**, weißes Pulver, Schmp. 129–130 °C, welches sich an der Luft langsam gelblich verfärbt.

* Laut GC-MS/Analyse enthält der Niederschlag 92 % **196** und 8 % Nebenprodukt mit $[M^+] = 229$, möglicherweise das 3,4-Dihydro-Derivat von **196** (7-Fluor-3-phenylphenomorpholin).



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 5.25$ (s, 2 H, 2-H), 6.84–6.89 (m, 2 H, 6-H, 8-H), 7.41 (td, 1 H, 5-H), 7.51–7.57 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 4'-H), 7.99–8.02 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 62.4$ (t, C-2), 103.1 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 26.2$ Hz, C-8), 108.8 (d, $|^2J_{(\text{C},\text{F})}| = 22.5$ Hz, C-6), 126.5 (d, C-2', C-6'), 128.6 (d, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 10.4$ Hz, C-5), 128.7 (d, C-3', C-5'), 130.1 (s, $|^4J_{(\text{C},\text{F})}| = 3.0$ Hz, C-10), 131.3 (d, C-4'), 134.6 (s, C-1'), 147.3 (s, $|^3J_{(\text{C},\text{F})}| = 13.1$ Hz, 5.25^{COL}, C-9), 158.4 (s, 5.25^{COL}, C-3), 161.3 (s, $|^1J_{(\text{C},\text{F})}| = 244.9$ Hz, C-7).

MS (GC MS): m/z (%) = 227 (100) $[M^+]$, 226 (51) $[M^+ - \text{H}]$, 198 (10), 113.5 (5) 103 (29).

FTIR (KBr): $\tilde{\nu} = 3060$ cm^{-1} (w, C-H arom.), 1622 (s, C=N), 1597 (s), 1490 (s), 1446 (s), 1316 (s), 1145 (vs, C-F), 1106 (s), 810, 850 (s, zwei benachb. arom. C-H).

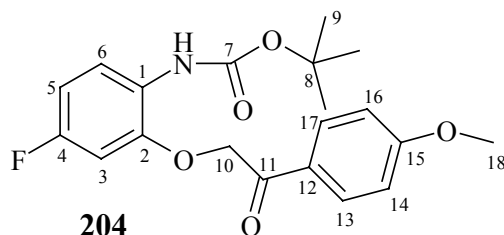
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 200 nm (26400), 222 (14000), 248 (16000), 294 (sh, 9400), 312 (sh, 10400), 328 (11300) [MeCN]; 250 nm (16300), 292 (9400), 304 (sh, 10100), 312 (sh, 10900), 332 (12200) [CHCl_3].

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO}$ (227.24): ber. C 74.00, H 4.43, N 6.16; gef. C 73.80, H 4.47, N 5.80.

6.11.5 7-Fluor-3-(4-methoxyphenyl)-2H-1,4-benzoxazin (**206**) (durch Syntheseweg III)

i) *O*-*t*-Butyl-*N*-[4-fluor-2-(4-methoxyphenacyl-oxy)-phenyl]-carbamate (**204**)

Die Herstellung erfolgt wie für **203** (Versuch 6.11.4.3 (ii)) beschrieben. Zu einer Lösung von 2.0 g (8.8 mmol) **201** in 100 mL abs. Aceton gibt man 1.57 g (11 mmol) pulverisiertes wasserfreies K_2CO_3 und 2.60 g (11 mmol) ω -Brom-*p*-methoxyacetophenon. Dann wird die Suspension 6 h unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle). Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit H_2O und EA versetzt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert. FC des erhaltenen Rückstandes [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 7 : 2 + 1 % Et_3N (v/v)] ergibt ein hochviskoses Öl, welches im Hochvakuum zu einem blassgelben Feststoff vom Schmp. 120–121 °C, 2.77 g (7.4 mmol, 84 %), **204** wird.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (s, 9 H, 9-H), 3.89 (s, 3 H, 18-H), 5.30 (s, 2 H, 10-H), 6.55 (dd, $|^3J_{\text{(H,F)}}|$ = 9.7 Hz, $^4J_{3,5}$ = 2.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.69 (td, $^3J_{5,6}$ = 8.7 Hz, $^4J_{5,3}$ = 2.7 Hz, $|^3J_{\text{(H,F)}}|$ = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.98 (AA'XX', N = 9.0 Hz, 2 H, 14-H, 16-H), 7.35 (s, breit, 1 H, NH), 7.93 (AA'XX', N = 9.0 Hz, 2 H, 13-H, 17-H), 8.03 ("t", breit, 1 H, 6-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 28.4 (q, C-9), 55.6 (q, C-18), 71.6 (t, C-10), 80.3 (s, C-8), 101.1 (d, $|^2J_{\text{(C,F)}}|$ = 26.6 Hz, C-3), 108.2 (d, $|^2J_{\text{(C,F)}}|$ = 21.2 Hz, C-5), 114.2 (d, C-14, C-16), 119.8 (d, $|^3J_{\text{(C,F)}}|$ = 9.4 Hz, C-6), 125.3 (s, $|^4J_{\text{(C,F)}}|$ = 3.2 Hz, C-1), 127.1 (s, C-12), 130.1 (d, C-13, C-17), 147.4 (s, $|^3J_{\text{(C,F)}}|$ = 9.6 Hz, C-2), 153.0 (s, C-15), 158.1 (s, $|^1J_{\text{(C,F)}}|$ = 241.8 Hz, C-4), 164.3 (s, C-7), 191.8 (s, C-11).

MS (GC MS): m/z (%) = 375 (6) $[\text{M}^+]$, 275 (48) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CO}_2]$, 257 (10) $[\text{206}^+]$, 150 (27) $[\text{206}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}]$, 135 (100) 121 (26).

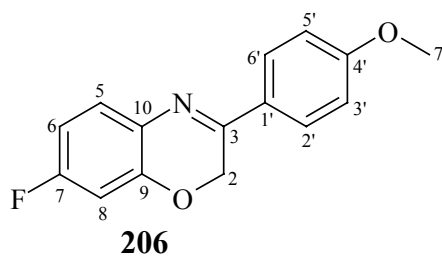
FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3406 cm^{-1} (m, (N-H)-Valenzschw.), 3069, 3005 (vw, C-H arom.), 2975 (w), 1721 (s, NH-C=O), 1691 (s, O=C-Ar), 1526 (vs), 1263 (m, C-O, Ether), 1243 (s, C-O, Ether), 1161 (s, C-F), 1048, 1027 (m, C-O, Ether), 844 (m), 827 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 220 nm (sh, 21900), 236 (sh, 16800), 278 (24500) [MeCN].

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_5$ (375.39): ber. C 63.99, H 5.91, N 3.73; gef. C 64.10, H 6.08, N 3.64.

ii) Entschützung und intramolekulare Kondensation von **204** zu **206**

Nach **AAV 11** wird eine Lösung von 2.40 g (6.4 mmol) **204** in 100 mL 5–6 N HCl in 2-Propanol 2 h unter N_2 zum Sieden erhitzt (Dunkelrotfärbung). Die auf Raumtemp. abgekühlte Reaktionslösung wird gemäß **AAV 11** mit 2 N NaOH versetzt und anschließend 30 min bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene hellgelbe Niederschlag wird abfiltriert, im Hochvakuum getrocknet, dann in möglichst wenig CH_2Cl_2 gelöst und durch FC [50 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 1.5 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt: 1.20 g (4.7 mmol, 73 %) **206**, weißes Pulver, Schmp. 125–126 °C, welches sich nach einigen Wochen an der Luft gelblich verfärbt.



^1H NMR (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 3.85 (s, 3 H, 7'-H), 5.00 (s, 2 H, 2-H), 6.62 (dd, $|^3J_{\text{(H,F)}}|$ = 9.3 Hz, $^4J_{8,6}$ = 2.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.70 (td, $^3J_{6,5}$ = 8.5 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.7 Hz, $|^3J_{\text{(H,F)}}|$ = 8.5 Hz, 1 H, 6-H), 6.96 ($\text{AA}'\text{XX}'$, N = 9.0 Hz, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.34 (dd, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz, $^4J_{\text{(H,F)}}|$ = 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.84 ($\text{AA}'\text{XX}'$, N = 9.0 Hz, 2 H, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 55.4 (q, C-7'), 62.6 (t, C-2), 103.2 (d, $|^2J_{\text{(C,F)}}|$ = 26.2 Hz, 6.62^{CHC}, C-8), 108.9 (d, $|^2J_{\text{(C,F)}}|$ = 22.5 Hz, 6.70^{CHC}, C-6), 114.1 (d, 6.96^{CHC}, C-3', C-5'), 127.8 (s, C-1'), 128.0 (d, 7.84^{CHC}, C-2', C-6'), 128.3 (d, $|^3J_{\text{(C,F)}}|$ = 10.0 Hz, 7.34^{CHC}, C-5), 130.4 (s, $|^4J_{\text{(C,F)}}|$ = 3.2 Hz, C-10), 147.1 (s, $|^3J_{\text{(C,F)}}|$ = 12.8 Hz, 4.74^{COL}, C-9), 156.7 (s, 5.00^{COL}, 7.84^{COL}, C-3), 161.8 (s, $|^1J_{\text{(C,F)}}|$ = 242.6 Hz, C-7), 162.1 (s, 3.85^{COL}, C-4').

MS (GC MS): m/z (%) = 257 (100) [M^+], 256 (41) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 242 (29) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 135 (12), 133 (40).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3075 cm^{-1} , 3053, 3016 (w, C-H, arom.), 2925 (w), 2842 (w), 1622 (m, C=N), 1599 (s), 1598 (s), 1489 (s), 1270 (s, C-O, Ether), 1255 (s), 1142 (vs, C-F), 1032 (m), 830 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 218 nm (sh, 15900), 222 (sh, 15700), 232 (14500), 268 (8800), 298 (sh, 13400), 312 (15900), 332 (19100) [MeCN].

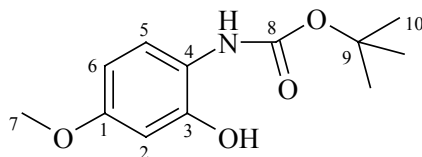
$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (257.26): ber. C 70.03, H 4.70, N 5.44; gef. C 69.82, H 4.67, N 5.30.

6.11.6 7-Methoxy-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin (207) (durch Syntheseweg III)

i) 4-(*t*-Butoxycarbamido)-3-hydroxy-anisol (**202**) (Eintopfsynthese)

Der Reduktionsschritt wird gemäß **AAV 6** durchgeführt. 4.0 g (23.6 mmol) Nitrophenol **114** in 250 mL EtOH (**114** weist nur mäßige Löslichkeit in EtOH auf) wird in Gegenwart von 750 mg RANEY-Ni innerhalb von 4½ h mit H_2 (1.5 bar) bei Raumtemp. hydriert. Der nach Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird in 100 mL THF gelöst, zuerst mit 4.2 mL (29 mmol) Triethylamin, danach mit 4.93 g (29 mmol) $(\text{BOC})_2\text{O}$ versetzt und anschließend 16 h bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit

150 mL H₂O versetzt und mehrfach mit EA extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ und Eindampfen im Vakuum wird der ölige Rückstand mittels FC [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 8 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Nach Trocknen im Hochvakuum gewinnt man 4.87 g (20.3 mmol, 86 %) **202** als hochviskoses rötliches Öl.

**202**

¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (s, 9 H, 10-H), 3.75 (s, 3 H, 7-H), 6.41 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.7 Hz, ⁴*J*_{6,2} = 2.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.54 (d, ⁴*J*_{2,6} = 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 6.49 (s, 1 H, breit, NH), 6.87 (d, ³*J*_{5,6} = 8.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.35–9.20 (s, sehr breit und schwach, 1 H, OH).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (q, C-10), 55.5 (q, C-7), 82.0 (s, C-9), 104.4 (d, C-2), 106.7 (d, C-6), 118.5 (s, C-4), 122.7 (d, C-5), 149.5 (s, C-3), 155.5 (s, C-1), 158.2 (s, C-8).

MS (GC MS): *m/z* (%) = 239 (13) [M⁺], 184 (9), 183 (100) [M⁺–H₂C=C(CH₃)₂], 166 (9), 139 (47) [M⁺–H₂C=C(CH₃)₂–CO₂], 124 (72).

C₁₂H₁₇NO₄ (239.27)

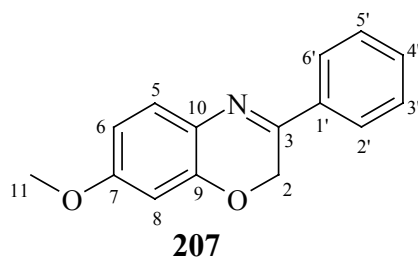
ii) 4-(*t*-Butoxycarbamido)-3-(phenacyl-oxy)-anisol (**205**)

Die Herstellung erfolgt wie für **203** [Versuch 6.11.4.3 (ii)] beschrieben aus 2.20 g (9.2 mmol) **202**, 2.21 g (11 mmol) Bromphenacyl und 1.90 g (14 mmol) pulverisiertem wasserfreiem K₂CO₃ in 150 mL abs. Aceton. Es wird 6 h unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Der Lauf der Reaktion wird DC-kontrolliert*. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit H₂O und EA versetzt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Filtration über SiO₂-Säule** [100 g SiO₂; EA + 1 % Et₃N (v/v)] liefert das Produkt laut NMR-Spektren in nahezu reiner Form; auf eine weitere Reinigung wurde verzichtet. Man isoliert 2.89 g (8.1 mmol, 88 %) **205**. Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge aus *n*-Hexan unter Zugabe von wenig EA weiter umkristallisiert [blassgelbe Nadeln, Schmp. 132–133 °C (Zers.)]. Die unten aufgeführten Daten beziehen sich auf diese Fraktion.

* Das gewünschte Produkt **205** und das Edukt **202** besitzen gleiche R_F-Werte in verschiedenen gängigen Laufmitteln!; unter Verwendung vom Sprühreagenz: Eisen(III)-Chlorid als 3 %iger Lösung in EtOH lassen sich die beiden Spots unterscheiden. ** Aufgrund schlechter Löslichkeit war keine Reinigung mittels FC möglich.



* Beim Wiederholen der Reaktion unter optimierter Reaktionsdurchführung (strengerer Kontrolle des pH-Werts unter "titrationsartiger" Zugabe der NaOH-Lösung) fällt das Produkt **207** (GC-Reinheit >90 %) *mit* der Zugabe von NaOH-Lösung aus, was die Reinigung viel vereinfacht; die Ausbeute lässt sich aber dadurch nicht erhöhen.



^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 3.65 (s, 3 H, 11-H), 4.98 (s, 2 H, 2-H), 6.33 (d, $^4J_{2,6}$ = 2.7 Hz, 1 H, 8-H), 6.45 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.6 Hz, $^4J_{6,2}$ = 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.15 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.32–7.35 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 4'-H), 7.83–7.85 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 55.9 (q, C-11), 63.4 (t, C-2), 101.7 (d, 6.33^{CHC}, C-8), 108.7 (d, 6.45^{CHC}, C-6), 127.1 (d, C-2', C-6'), 128.7 (s, C-10), 129.3 (d, 7.15^{CHC}, C-5), 129.4 (d, C-3', C-5'), 131.4 (d, C-4'), 136.5 (s, [7.32–7.35]^{COL}, C-1'), 148.4 (s, 4.98^{COL}, C-9), 156.4 (s, [7.83–7.85]^{COL}, 4.98^{COL}, C-3), 161.1 (s, C-7).

MS (GC MS): m/z (%) = 239 (100) $[\text{M}^+]$, 238 (43) $[\text{M}^+ - \text{H}]$, 224 (30) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 196 (8), 136 (11), 103 (26).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 cm^{-1} , 3049, 3012 (w, C-H arom.), 2954 (w), 2834 (w, C-H, Ether), 1619 (s, C=N), 1585 (s), 1496 (s), 1307 (s), 1235 (m, C-O, Ether), 1197 (s), 1158 (vs), 880 (w), 818 (s), 760 und 690 (s, fünf benachb. arom. C-H).

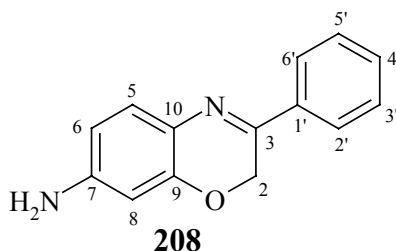
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 230 nm (11400), 254 (16400), 342 (15000) [MeCN].

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (239.27): ber. C 75.30, H 5.48, N 5.85; gef. C 75.42, H 5.72, N 5.72.

6.11.7 7-Amino-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin (208)

Die Reduktion erfolgt unter Abweichungen gemäß **AAV 5** mit einem Ansatz aus 30 mg Pd-C 10 % suspendiert in 3 mL H_2O , 0.16 g (4.2 mmol) NaBH_4 in 3 mL H_2O und 0.30 g (1.2 mmol) **191** in 30 mL MeOH und 15 mL DMF. Es wird 1 h bei Raumtemp. unter N_2 gerührt. Nach Abfiltrieren wird das Filtrat mit verdünnter HCl-Lösung versetzt und weitere 10 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lösung wird mit EA extrahiert, der organische Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und der eingedampfte Rückstand* einer FC [50 g SiO_2 ; n -Hexan : EA = 10 : 7 + 1 % Et_3N (v/v)] unterworfen: 0.10 g (0.45 mmol, 38 %) **208**, orangefarbenes gegenüber Luftsauerstoff empfindliches Pulver, Schmp. ab 135 °C Einweichung und Sintern. Ein Ansatz von 0.55 g (2.2 mmol) Edukt, 60 mg Pd-C 10 % und 0.25 g (6.6 mmol) NaBH_4 , 1 h Rühren bei Raumtemp. unter N_2 ergibt **208** in 30 %iger Ausbeute.

* Laut GC/MS-Analyse enthält der Rückstand außer **208** sein 3,4-Dihydro-Derivat: 7-Amino-3-phenyl-phenomorpholin (**210**) und 6-Amino-2-phenylbenzoxazol (**211**) in einem Verhältnis von ca. **208** : **210** : **211** = 7.5 : 1.2 : 1.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 5.04 (s, 2 H, 2-H), 5.47 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.14 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.26 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.3 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.06 (d, ³*J*_{5,6} = 8.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.44–7.50 (m, 3 H, 3'-H, 5'-H, 4'-H), 7.90–7.92 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 62.2 (t, C-2), 99.6 (d, 6.14^{CHC}, C-8), 107.8 (d, 6.26^{CHC}, C-6), 124.0 (s, C-10), 125.7 (d, C-2', C-6'), 128.3 (d, 7.06^{CHC}, C-5), 128.5 (d, C-3', C-5'), 130.0 (d, 7.44–7.50^{CHC}, C-4'), 135.6 (s, C-1'), 147.3 (s, 4.72^{COL}, C-9), 149.9 (s, C-7), 152.0 (s, [7.90–7.92]^{COL}, 5.04^{COL}, C-3).

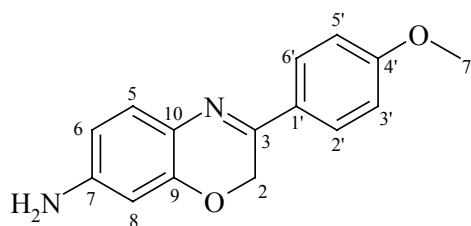
MS (GC MS): *m/z* (%) = 224 (100) [M⁺], 224 (28) [M⁺–H], 195 (11) [M⁺–H,–H₂CN], 121 (18) [M⁺–H,–HC≡C–C₆H₅], 112 (8), 103 (12).

C₁₄H₁₂N₂O (224.26): ber. C 74.98, H 5.39 ; gef. C 74.14, H 5.59.

6.11.8 7-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-2H-1,4-benzoxazin (**209**)

Die Reduktion erfolgt unter Abweichungen gemäß **AAV 5** mit einem Ansatz aus 60 mg Pd-C 10 % in 3 mL H₂O, 0.16 g (4.2 mmol) NaBH₄ in 3 mL H₂O und 0.40 g (1.4 mmol) **192** als Lösung in 15 mL MeOH und 30 mL DMF. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemp. unter N₂ gerührt. FC* [100 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 10 : 7 + 1 % Et₃N (v/v)] ergibt ein orange-rotes Öl, welches im Hochvakuum fest wird. Man erhält 0.10 g (0.39 mmol, 28 %) DC-einheitliches **209**, welches ebenfalls hohe Empfindlichkeit gegenüber Luftsauerstoff aufweist (Dunkelfärbung).

* Analog zur Synthese von **208**, ergibt die Reduktion Nebenprodukte des gleichen Typs: 7-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-phenomorpholin (**212**) und 6-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-benzoxazol (**213**); allerdings entstehen **212** und **213** in geringeren Mengen.

**209**

^1H NMR (400.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 3.72 (s, 3 H, 7'-H), 4.74 (s, breit, 2 H, NH_2), 4.86 (s, 2 H, 2-H), 6.07 (d, $^4J_{8,6} = 2.4$ Hz, 1 H, 8-H), 6.19 (dd, $^3J_{6,5} = 8.3$ Hz, $^4J_{6,8} = 2.4$ Hz, 1 H, 6-H), 6.87 (AA'XX', 2 H, $N = 9.0$ Hz, 3'-H, 5'-H), 6.92 (d, $^3J_{5,6} = 8.3$ Hz, 1 H, 5-H), 7.78 (AA'XX', 2 H, $N = 9.0$ Hz, 2'-H, 6'-H).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[\text{D}_6]\text{Aceton}$): δ = 55.7 (q, C-7'), 63.1 (t, C-2), 101.2 (d, C-8), 108.9 (d, C-6), 114.7 (d, C-3', -5'), 126.1 (s, C-10), 128.3 (d, C-2', -6'), 129.1 (d, C-5), 129.6 (s, C-1'), 148.4* (s, C-9), 150.0* (s, C-7), 153.1 (s, C-3), 162.2 (s, C-4').

* Die Signale können vertauscht sein.

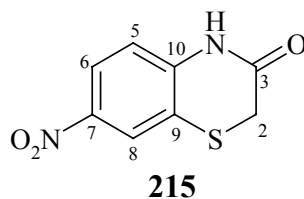
MS (GC MS): m/z (%) = 254 (100) $[\text{M}^+]$, 253 (21) $[\text{M}^+ - \text{H}]$, 239 (36) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$, 133 (28), 121 (12) $[\text{M}^+ - \text{H}, -\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}]$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (254.29): Eine befriedigende Elementaranalyse wurde nicht erhalten.

6.12 6- und 7-Substituierte 2H-1,4-Benzothiazin-3(4H)-one der allgemeinen Struktur VI, X = S (215, 219, 221)

6.12.1 7-Nitro-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-on (215)

In Anlehnung an MARTANI *et al.*^[95] wird eine Mischung aus 10.0 g (55.5 mmol) 6-Nitrobenzothiazol (74), in 80 mL EtOH gelöst, und 24 mL (0.50 mol) Hydrazinhydrat (Monohydrat, 98 %) *unter N₂* 4 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 6.0 g (62.5 mmol) Chloressigsäure und 6.0 g (0.15 mol) NaOH jeweils als konz. wässrige Lösungen zugegeben. Nach 3 h Sieden *unter N₂* wird das auf Raumtemp. abgekühlte Gemisch portionsweise mit verdünnter HCl-Lösung (2 N) bis zur Einstellung eines sauren pH-Werts (1–2) versetzt, wobei **215** als glänzende gelbe Nadeln ausfällt. Es wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet: 9.70 g (4.62 mmol, 83 %) **215**, Schmp. 249–250 °C (Zers.) (Lit.^[95]: 246 °C; keine Angaben über die Ausbeute). Da in Literatur nicht alle analytischen Daten zugänglich sind, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung von **215**.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.61 (s, 2 H, 2-H), 7.13 (d, ³*J*_{5,6} = 8.9 Hz, 1 H, 5-H), 8.07 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.9 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.22 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 11.17 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 28.1 (t, C-2), 117.0 (d, 7.13^{CHC}, C-5), 120.3 (s, 3.61^{COL}, 7.13^{COL}, C-9), 122.7 (d, 8.07^{CHC}, C-6), 122.8 (d, 8.22^{CHC}, C-8), 142.0* (s, C-10), 143.0* (s, C-7), 165.3 (s, 3.61^{COL}, C-3).

* Die Signale können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 210 (100) [M⁺], 181 (36) [M⁺–HCO], 180 (15) [M⁺–NO], 165 (15), 149 (15), 135 (19) [M⁺–HCO, –NO₂], 122 (13) [M⁺–H₂C=C=O, –NO₂].

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3198 cm^{–1} (w, NH), 3097, 3041, 3008 (w, C–H, aromat.), 2968 (w), 1674 (s, C=O), 1579 (m), 1525 (m, N=O), 1338 (s, N=O), 1323 (s), 844 (m), 735 (s).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 200 nm (15400), 236 (12100), 276 (8500), 312 (8600), 344 (sh, breit, 5400) [MeCN].

C₈H₆N₂O₃S (210.21): ber. C 45.71, H 2.88, N 13.33, S 15.25; gef. C 45.61, H 2.89, N 13.56, S 15.26.

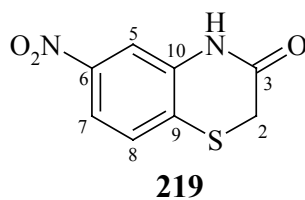
6.12.2 Synthese von 6-Nitro-2*H*-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-on (**219**) [Beiprodukte: **215** und 2*H*-1,4-Benzothiazin-3(4*H*)-on (**220**)]

i) 4-, 5-, 6- und 7-Nitrobenzothiazol

Gemäß der Vorschrift von WARD-POESCHE^[97] wird 8.0 mL (0.073 mol) Benzothiazol (**216**) unter Rühren und Kühlen (0–4 °C) in 16 mL 98 %iger H₂SO₄ gelöst. Hierzu wird vorsichtig 8.0 mL rauchende HNO₃ gegeben. Nach 1 h Rühren, wobei die Temperatur zwischen 8–10 °C gehalten wird, wird auf 80 g Eis gegossen und mit 25 %iger NH₃-Lösung bis zur Einstellung eines sauren pH-Werts von 2–3 versetzt, wobei ein orange-brauner Niederschlag ausfällt. Er wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 21.53 g einer Mischung aus 4-, 5-, 6- und 7-Nitrobenzothiazol.

ii) Hydrazinolyse des Isomerengemisches und weitere Umsetzung mit Chloressigsäure zu **219** und **215**

Ohne weitere Aufarbeitung wird das o. a. Isomerengemisch analog zur Lit.^[95] in 160 mL EtOH gelöst und mit 33.4 mL (0.70 mol) Hydrazinhydrat (Monohydrat, 98 %) versetzt. Nach 3 h Sieden *unter N₂* und Abkühlen auf Raumtemp. werden konz. wässrige Lösungen von 10.0 g (0.105 mol) Chloressigsäure und 10.0 g (0.25 mol) NaOH (jeweils in 4 mL H₂O) zugegeben. *Unter N₂* wird weitere 2 h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum auf die Hälfte eingeeengt, mit H₂O verdünnt und mit 0.5 N HCl-Lösung bis zur Einstellung eines sauren pH-Werts von 1–2 versetzt, wobei ein hellbrauner Niederschlag ausfällt. Der Feststoff wird abfiltriert, auf dem Filter mit 10 %iger Na₂CO₃-Lösung, anschließend mit H₂O gewaschen und schließlich im Hochvakuum getrocknet. Nach einer ersten Umkristallisation aus CHCl₃ gewinnt man 6.50 g (0.031 mol) braune Kristalle von **215**. Durch Eindampfen der erhaltenen Mutterlauge werden weitere 3.0 g gelbe Kristalle als Gemisch von **215** und **219** gewonnen, welches durch FC [200 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 20 : 13 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt wird. Insgesamt erhält man 7.81 g (0.037 mol, 51 % bezogen auf **216**; in Lit.^[95] keine Angaben über die Ausbeute) **215**, dessen Schmp. und spektroskopische Daten mit den bei Versuch 6.12.1 aufgeführten Werten übereinstimmen. **219** wurde in geringerer Ausbeute erhalten: 1.2 g (5.7 mmol, 8 % bezogen auf **216**) als gelbes Pulver vom Schmp. 235–237 °C (Lit.^[95]: 245 °C, keine Angaben über die Ausbeute).

Spektroskopische Daten von **219**:

¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.49 (s, 2 H, 2-H), 7.32–7.45 (ABX, unvollständig aufgelöst, 2 H, 7-H, 8-H), 7.87 (ABX, 1 H, 5-H), 11.03 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 28.7 (t, C-2), 119.1 (s, C-9), 119.8 (d, C-5), 122.1 (d, C-7), 126.6 (d, C-8), 139.1 (s, C-10), 146.9 (s, C-6), 165.2 (s, 3.49^{COL}, C-3).

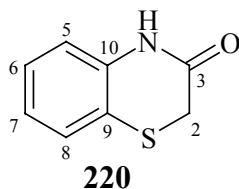
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 210 (100) [M⁺], 181 (14) [M⁺–HCO], 180 (15), 149 (16), 135 (26) [M⁺–HCO,–NO₂], 122 (48) [M⁺–H₂C=C=O,–NO₂], 109 (20).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3191 cm^{–1} (w, NH), 3083, 3055 (w, C–H, aromat.), 1669 (s, C=O), 1515 (m, N=O), 1381 (m), 1342 (m, N=O), 1306 (m), 808 (s), 783 (s).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 228 nm (14500), 262 (6200), 276 (sh, 5600), 366 (breit, 1900) [MeCN].

C₈H₆N₂O₃S (210.21): ber. C 45.71, H 2.88, N 13.33, S 15.25; gef. C 45.56, H 2.90, N 13.40, S 15.03.

iii) Unter Verwendung von 98 %iger H₂SO₄ und 65 %iger HNO₃ lieferte die gleiche Ansatzgröße [8.0 mL (0.073 mol) Benzothiazol (**216**)] als Hauptprodukt **220** in 40 %iger Ausbeute (bezogen auf **216**) in Form eines weißen Pulvers vom Schmp. 174–176 °C (Lit.^[120]: Schmp. 179 °C).

Spektroskopische Daten von **220**:

¹H NMR (200.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.46 (s, 2 H, 2-H), 6.92–7.00 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.13–7.21 (m, 1 H), 7.22–7.34 (m, 1 H), 10.52 (s, 1 H, NH).

¹³C NMR (50.3 MHz, [D₆]DMSO): δ = 29.0 (t, C-2), 117.3 (d), 119.2 (s, C-9), 123.0 (d), 127.1 (d), 127.5 (d), 137.6 (s, C-10), 165.4 (s, C-3).

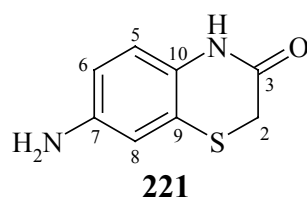
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 165 (100) [M^+], 136 (62) [$M^+ - \text{HCO}$], 120 (30), 109 (8) [$M^+ - \text{HCO} - \text{HCN}$].

C₈H₇NOS (165.215)

6.12.3 7-Amino-2H-1,4-benzothiazin-3-on (221)

6.12.3.1 Eintopfsynthese

Der Hydrazinolyseschritt erfolgt unter Abweichungen^[42] nach **AAV 3 (i)**. 2.33 g (15.5 mmol) Benzothiazol **75** wird in 35 mL EtOH gelöst, mit 35 mL (0.73 mol) Hydrazinhydrat versetzt und *unter N₂* 12 h bei Raumtemp. gerührt. Der im Vakuum eingeeengte Rückstand wird in 35 mL abs. DMF aufgenommen und die erhaltene Lösung beiseite gestellt. 1.86 g (32 mmol) pulverisiertes KF wird in 25 mL abs. DMF suspendiert und hierzu wird 1.4 mL (12.6 mmol) Bromessigsäureethylester gegeben. Es wird 30 min kräftig gerührt und anschließend die o. a. Lösung hinzugefügt. Nach 6 h bei 60 °C wird noch 12 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Eiswasser versetzt und mit EA extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄, wird das Lösungsmittel abdestilliert und der blutrote Rückstand durch FC [100 g SiO₂, *n*-Hexan : EA = 1 : 2 + 1 % Et₃N (v/v)] von nicht reagiertem **75** getrennt: 0.64 g (3.6 mmol, 23 %) **221**, leicht hygroskopisches weißes Pulver, Schmp. 185 °C (Lit.^[95]: Schmp. 197 °C), welches sich mit der Zeit leichtbraun färbt. Eine analytische Probe wird aus EtOH umkristallisiert (farblose Plättchen). Da in Literatur nicht alle analytischen Daten zugänglich sind, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung von **221**.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]Aceton): δ = 3.36 (s, 2 H, 2-H), 4.59 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.56 (dd, ³ $J_{6,5}$ = 8.5 Hz, ⁴ $J_{6,8}$ = 2.5 Hz, 1 H, 6-H), 6.66 (d, ⁴ $J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 6.82 (d, ³ $J_{5,6}$ = 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 9.21 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]Aceton): δ = 29.8 (t, C-2), 113.5 (d, 6.66^{CHC}, C-8), 114.3 (d, 6.56^{CHC}, C-6), 119.0 (d, 6.82^{CHC}, C-5), 121.3 (s, 3.36^{COL}, 6.82^{COL}, C-9), 129.1 (s, C-10), 145.3 (s, C-7), 165.2 (s, 3.36^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (100) [M^+], 151 (40) [$M^+ - \text{HCO}$], 138 (18) [$M^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$], 135 (9), 111 (20) [$M^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O} - \text{HCN}$].

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 cm^{-1} , 3404, 3308 (m, Amin-(N-H)-Valenzschw.), 3200 (m, scharf, Lactam-(N-H)-Valenzschw.), 3166 (m), 3106, 3081, 3052 (w, C-H, arom.), 1668 (vs, C=O), 1611(m), 1590 (m), 1502 (s), 1389 (m), 815 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 212 nm (15700), 242 (sh, 12600), 260 (14400), 290 (sh, 5400), 300 (5900) [EtOH].

C₈H₈N₂OS (180.23): ber. C 53.31, H 4.47; gef. C 53.36, H 4.53.

6.12.3.2 Durch Reduktion von **215**

i) Nach MARTANI *et al.*^[95] wird 3.0 g (14.3 mmol) **215** mit 9.68 g (42.8 mmol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 30 mL konz. HCl 3 h zum Sieden erhitzt. Zur Aufarbeitung versetzt man portionsweise die Reaktionslösung mit 20 %iger NaOH-Lösung, wobei das Produkt ausfällt. Es wird abgesaugt (fällt nur wenig Feststoff aus, muss mit EA extrahiert werden) und der Feststoff aus EtOH umkristallisiert. Man erhält 0.86 g (4.78 mmol, 33 %) **221** als cremefarbene Nadeln (Schmp. und spektroskopische Daten wie oben; in Lit.^[95] keine Angaben über die Ausbeute).

ii) Ein Gemisch aus 3.0 g (14.3 mmol) **215**, 3.54 g Fe-Pulver und 6.2 mL Eisessig in 100 mL EtOH wird 4 h zum Sieden erhitzt. Es wird dann im Vakuum weitgehend eingeeengt und der verbleibende Rückstand mit Eiswasser versetzt. Nach Filtration wird das Filtrat mit CHCl_3 extrahiert, der organische Extrakt mit ges. Na_2CO_3 -Lösung, anschließend mit H_2O gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Der im Vakuum eingeeengte Rückstand wird an ca. 8 g SiO_2 präadsorbiert und durch FC [100 g SiO_2 ; *n*-Hexan : EA = 1 : 2 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt: 1.86 g (10.3 mmol, 72 %) **221**, blasscremefarbenes Pulver, Schmp. wie oben. Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit den o. a. Werten überein.

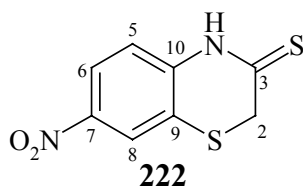
C₈H₈N₂OS (180.23): ber. C 53.31, H 4.47; gef. C 53.50, H 4.78.

iii) In einer Lösung von 0.84 g (4 mmol) **215** und 2.10 g (33.3 mmol) HCOONH_4 in 50 mL EtOH wird 1.56 g (24 mmol) Zn-Pulver suspendiert und 30 min zum Sieden erhitzt, wobei eine Entfärbung (von gelb zu farblos) der Lösung eintritt. Es wird heiß abfiltriert und der Filtrerrückstand mit viel EtOH gewaschen. Auf eine Aufarbeitung des Filtrerrückstandes wurde verzichtet. Das Filtrat wird im Vakuum auf ca. 20 mL eingeeengt und durch Flash-Filtration [100 g SiO_2 ; EA + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt: 0.30 g (1.67 mmol, 42 %) **221**, blassgelber Feststoff, dessen analytische Daten mit den o. a. Werten übereinstimmen.

6.13 7-Substituierte 2H-1,4-Benzothiazin-3(4H)-thione der allgemeinen Struktur VII, X = S (222 und 223)

6.13.1 7-Nitro-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-thion (222)

Abweichend von GRANDOLINI *et al.*^[101] erhitzt man eine Suspension von 1.96 g (9.3 mmol) **215** und 2.22 g (5.5 mmol) LAWESSON-Reagenz in 50 mL abs. *o*-Xylol 3 h auf 100 °C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend entfernt und der Rückstand mit H₂O und EA versetzt, wobei ein körniger Niederschlag ausfällt. Er wird abfiltriert, mit EA gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt (2.58 g) wird in Aceton aufgenommen und bei Raumtemp. gerührt, wobei die Verunreinigungen (ggf. Zersetzungsprodukte von LAWESSON-Reagenz im Gemisch mit dem cyclischen Trimer **228**) ungelöst bleiben. Es wird erneut filtriert, zur Trockene eingedampft und das erhaltene gelbe Pulver im Hochvakuum getrocknet: 1.80 g (7.96 mmol, 86 %) **222**, Schmp. 201–202 °C (Zers.) [Lit.^[101]: Schmp. 204–205 °C (Zers.); 95 % Ausbeute].



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.03 (s, 2 H, 2-H), 7.36 (d, ³*J*_{5,6} = 8.9 Hz, 1 H, 5-H), 8.09 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.9 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.28 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 12.95 (s, breit, 1 H, NH).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 35.9 (t, C-2), 118.1 (d, 7.36^{CHC}, C-5), 122.5 (d, 8.09^{CHC}, C-6), 122.9 (d, 8.28^{CHC}, C-8), 123.1 (s, 4.03^{COL}, 12.95^{COL}, C-9), 140.7 (s, C-10), 142.8 (s, C-7), 193.9 (s, 4.03^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 226 (100) [M⁺], 193 (13) [M⁺–HS], 180 (26) [M⁺–NO₂], 165 (8), 147 (7) [M⁺–HS,–NO₂], 122 (8).

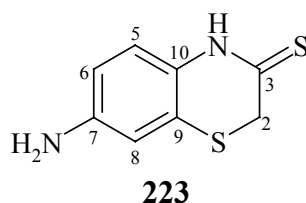
FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3164 cm^{–1}, (w, scharf, NH)-Valenzschw.), 3090, 3054, 3010 (w, C-H, aromat.), 1539 (m, N=O), 1470 (m), 1324 (s, N=O), 1168 (m), 1143 (m, C=S), 1096 (s), 830 (s, zwei benachb. aromat. C-H).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 229 nm (10600), 274 (14500), 336 (15300), 373 (breit, 15000) [MeCN].

C₈H₆N₂O₂S₂ (226.28): ber. C 42.46, H 2.67, N 12.38; gef. C 42.37, H 2.76, N 12.44.

6.13.2 7-Amino-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-thion (223)

Nach **AAV 8** aus 0.60 g (3.3 mmol) **221**, 0.90 g (4.0 mmol) P_2S_5 und 0.6 mL (4.3 mmol) Triethylamin in 80 mL 1,4-Dioxan. Die Suspension wird 3 d unter N_2 bei Raumtemp. gerührt. Der im Vakuum eingeeengte Rückstand wird mit Eiswasser versetzt, mit $CHCl_3$ extrahiert, der organische Extrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend entfernt. Der Rückstand wird an ca. 4 g SiO_2 präadsorbiert und durch FC [50 g SiO_2 , n -Hexan : EA = 2 : 1 + 1 % Et_3N (v/v)] gereinigt: 0.22 g (1.12 mmol, 34 %) **223**, zitronengelbes amorphes Pulver, Schmp. 184–186 °C (Zers.).



1H NMR (400.1 MHz, $[D_6]DMSO$): δ = 3.78 (s, 2 H, 2-H), 5.27 (s, breit, 2 H, NH_2), 6.41 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.5 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.49 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.4 Hz, 1 H, 8-H), 6.91 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 12.23 (s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $[D_6]DMSO$): δ = 36.7 (t, C-2), 111.5 (d, 6.49^{CHC}, C-8), 112.3 (d, 6.41^{CHC}, C-6), 119.3 (d, 6.91^{CHC}, C-5), 122.5 (s, 3.78^{COL}, 12.23^{COL}, C-9), 126.7 (s, C-10), 146.1 (s, C-7), 187.1 (s, 3.78^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 196 (48) $[M^+]$, 164 (50) $[M^+-S]$, 163 (57) $[M^+-HS]$, 119 (25), 105 (14), 43 (100) $[H_2C=CH-NH_2^+]$.

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3444 cm^{-1} , 3335, 3321, 3204, 3164, 3137 (m, scharf, (N-H)-Valenzschw.), 3085, 3028 (m, C-H, arom.), 1625 (s), 1602 (s), 1585 (s), 1493 (vs), 1172 (m, C=S), 1102 (m), 1056 (s), 848 (m), 831 (m), 805 (m).

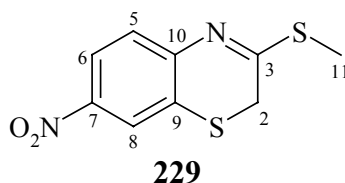
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 214 nm (17900), 258 (6000), 286 (11900), 360 (breit, 12100) [MeCN].

$C_8H_8N_2S_2$ (196.30): ber. C 48.95, H 4.11, N 14.27, S 32.67; gef. C 48.91, H 4.26, N 13.68, S 32.43.

6.14 7-Substituierte 3-Methylthio-2H-1,4-benzothiazine der Struktur VIII (229), 3-Amino-2H-1,4-benzothiazin-Derivate der Struktur IX bzw. IX' (230) und X (232 und 233); X = S

6.14.1 3-(Methylthio)-7-nitro-2H-1,4-benzothiazin (229)

Statt der bei GRANDOLINI *et al.*^[101] dargestellten Syntheseroute wurde ein anderes Verfahren gewählt. 0.61 g (2.7 mmol) 1,4-Benzothiazin-3-thion **222**, 6.0 mL (98.5 mmol) MeI und 6.0 g (43.5 mmol) pulverisiertes wasserfreies K₂CO₃ in 50 mL Aceton werden unter kräftigem Rühren und N₂ 2 h zum Sieden erhitzt. Es wird abfiltriert, den Filtrerrückstand mehrfach mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Der verbleibende Rückstand wird durch FC [ca. 80 g SiO₂; *n*-Hexan : EA = 20 : 1 + 1 % Et₃N (v/v)] und anschließende Umkristallisation aus EA gereinigt. Man gewinnt 0.50 g (2.08 mmol, 77 %) **229** als gelben körnigen Feststoff vom Schmp. 145–147 °C (Lit.^[101]: Schmp. 140–141 °C; 85 % Ausbeute). Da sich in der Lit.^[101] außer dem Schmp. und dem ¹H NMR-Spektrum keine weiteren analytischen Daten befinden, erfolgt hier eine vollständige Charakterisierung von **229**.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.57 (s, 3 H, 11-H), 3.61 (s, 2 H, 2-H), 7.43 (d, ³*J*_{5,6} = 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 8.04 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.7 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.26 (d, ⁴*J*_{8,6} = 2.6 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 12.9 (q, C-11), 26.9 (t, 3.61^{CHC}, C-2), 121.8 (d, 8.04^{CHC}, C-6), 122.7 (d, 8.26^{CHC}, C-8), 124.4 (s, 3.61^{COL}, C-9), 126.2 (d, 7.43^{CHC}, C-5), 143.7* (s, C-10), 147.0* (s, C-7), 166.0 (s, 3.61^{COL}, 2.57^{COL}, C-3).

* Die Signale für C-7 und C-10 können auch vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 240 (100) [M⁺], 207 (52) [M⁺-HS], 206 (51) [M⁺-H₂S], 179 (19), 161 (31) [M⁺-HS,-NO₂], 148 (25), 135 (19), 121 (14), 73 (19) [CH₃-S-CN]⁺.

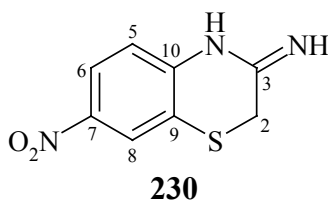
FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3088 cm⁻¹, 3076, 3067, 3011 (vw, C-H, aromat.), 1580 (m), 1544 (s, N=O), 1507 (s, C=N), 1336 (s, N=O), 1071 (m), 888(m), 819 (m).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 240 nm (13000), 262 (10200), 338 (13800), 375 (sh, 8900) [MeCN].

C₉H₈N₂O₂S₂ (240.31): ber. C 44.98, H 3.35, N 11.66, S 26.69; gef. C 45.25, H 3.44, N 11.85, S 26.61.

6.14.2 3-Imino-7-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzothiazin (230)

Nach **AAV 9** aus 0.50 g (2.21 mmol) 1,4-Benzothiazin-3-thion **222** in 20 mL 7 N NH₃ in MeOH (entsprechen zu 140 mmol NH₃). Die Suspension wird 3 d ins Eisfach (−18 °C) gestellt. Es wird dann mit 10–15 mL MeOH verdünnt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit CHCl₃ versetzt, die organische Phase mit Wasser mehrfach gewaschen und anschließend mit Na₂SO₄ getrocknet. Der eingedampfte Rückstand wird an 4 g SiO₂ präadsorbiert (mit Aceton) und durch FC [50 g SiO₂, *n*-Hexan : EA = 5 : 4 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt: 0.35 g (1.67 mmol, 76 %) **230**, gelb-orangefarbenes Pulver, Schmp. 219–222 °C.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.36 (s, 2 H, 2-H), 6.99 (d, ³*J*_{5,6} = 8.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.53 (s, 1 H, NH), 7.83 (s, breit, 1 H, NH), 7.92 (dd, ³*J*_{6,5} = 8.9 Hz, ⁴*J*_{6,8} = 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 8.10 (d, ³*J*_{8,6} = 2.7 Hz, 1 H, 8-H).

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 22.9 (t, 3.36^{CHC}, C-2), 121.0 (s, C-9), 122.1 (d, 7.92^{CHC}, C-6), 122.3 (d, 8.10^{CHC}, C-8), 123.1 (d, 6.99^{CHC}, C-5), 140.1 (s, 6.99^{COL}, C-10), 151.8 (s, C-7), 157.5 (s, 3.36^{COL}, C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 209 (100) [M⁺], 192 (15) [M⁺–NH₃], 182 (15) [M⁺–HCN], 179 (8) [M⁺–NO], 169 (15), 152 (8), 135 (7), 122 (16).

FTIR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ = 3410 cm^{−1}, 3332, 3300 (m, w, vw, NH)-Valenzschw.), 3004 (m), 2931 (m), 1671 (m, C=N), 1538 (s, N=O), 1486 (s), 1462 (s), 1312 (s, N=O), 1281 (s), 891 (m), 837 (m).

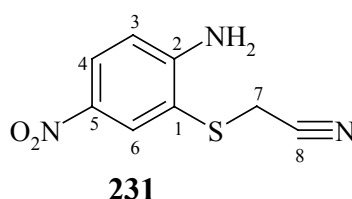
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 246 nm (13800), 270 (sh, 6600), 349 (sh, 9000), 379 (12100) [MeCN].

C₈H₇N₃O₂S (209.23): ber. C 45.92, H 3.37, N 20.08, S 15.33; gef. C 46.08, H 3.52, N 19.91, S 14.74.

6.14.3 3-Amino-7-nitro-2*H*,4*H*-1,4-benzothiazinium-chlorid (**232**)

i) 2-Amino-5-nitro-*S*-cyanomethylthiophenol (**231**) (Eintopfsynthese)

2.50 g (14 mmol) 6-Nitrobenzothiazol (**74**) und 4.0 mL (84 mmol) Hydrazinhydrat (Monohydrat, 98 %) werden in 40 mL EtOH gelöst und *unter N₂* 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die erhaltene Lösung unter Eiskühlung mit festem wasserfreiem 2.76 g (0.02 mol) K₂CO₃ und 1.3 mL (0.02 mol) Chloressigsäurenitril versetzt. Nach 30 min Sieden *unter N₂* wird das Lösungsmittel im Vakuum auf die Hälfte eingengt, wobei ein orangefarbener Niederschlag ausfällt. Er wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und im Hochvakuum getrocknet: 2.33 g (0.011 mmol, 80 %) **231**, Schmp. 155–156 °C.



¹H NMR (200.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.98 (s, 2 H, 7-H), 6.81 (d, ³J_{3,4} = 9.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.07 (s, breit, 2 H, NH₂), 8.01 (dd, ³J_{4,3} = 9.1 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.7 Hz, 1 H, 4-H), 8.24 (d, ⁴J_{6,4} = 2.7 Hz, 1 H, 6-H).

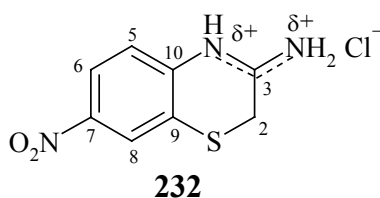
¹³C NMR (50.3 MHz, [D₆]DMSO): δ = 18.9 (t, C-7), 111.7 (s, C-8), 113.8 (d, C-3), 117.6 (s, C-1), 127.4 (d, C-4), 133.1 (d, C-6), 136.0 (s, C-5), 156.2 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 209 (52) [M⁺], 192 (6) [M⁺–NH₃], 182 (6) [M⁺–HCN], 169 (100) [M⁺–H₂C–CN], 123 (25).

C₈H₇N₃O₂S (209.23): ber. C 45.92, H 3.37, S 15.33; gef. C 46.02, H 3.42, S 15.22.

ii) säurekatalysierte intramolekulare Kondensation von **231** zu **232**

Eine Lösung von 1.50 g (7.2 mmol) **231** in 50 mL abs. EtOH wird mit 30 mL 5–6 N HCl in 2-Propanol versetzt und 20 min zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wird im Vakuum abfiltriert und mit abs. EtOH gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 1.59 g (6.5 mmol, 90 %) **232** als gelbes Pulver vom Schmp. > 270 °C (Zers.).



^1H NMR (200.1 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 3.92 (s, 2 H, 2-H), 7.35 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.9 Hz, 1 H, 5-H), 7.98 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.9 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 8.19 (d, $^4J_{8,6}$ = 2.5 Hz, 1 H, 8-H), 9.55 (s, 1 H, NH), 10.52 (s, 1 H, NH), 13.25 (sehr schwach, 1 H, NH^+).

^{13}C NMR (50.3 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 24.8 (t, C-2), 119.8 (d, C-5), 122.8 (s, C-9), 123.2 (d, C-6), 123.6 (d, C-8), 139.2 (s, C-7), 144.1 (s, C-10), 160.4 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 209 (52) $[\text{M}^+]$, 192 (26) $[\text{M}^+ - \text{NH}_3]$, 182 (30) $[\text{M}^+ - \text{HCN}]$, 169 (28) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{N}]$, 163 (17) $[\text{M}^+ - \text{NO}_2]$, 162 (20), 135 (15), 123 (18), 122 (24).

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442 cm^{-1} , 3243, 3068 (m, (N-H)-Valenzschw.), 2876 (m), 1673 (s, C=N), 1619 (m), 1611 (m), 1515 (s, N=O), 1474 (s), 1340 (s, N=O), 844 (m), 822 (m).

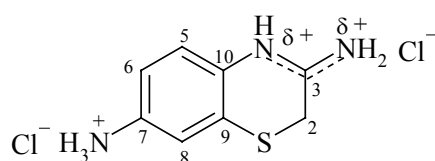
UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 239 nm (7600), 247 (sh, 7300), 306 (5400), 346 (3100) $[\text{MeCN}]^*$;
 252 nm (4600), 260 (8600), 282 (sh, 6200), 320 (5200), 348 (sh, 6100),
 368 (sh, 6900), 378 (sh, 7600) 398 (breit, 8600) $[\text{DMSO}]$.

* nicht vollständig gelöst

$\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (209.23): ber. C 39.11, H 3.28, N 17.10, S 13.05, Cl 14.43; gef. C 39.13, H 3.39, N 17.35, S 13.29, Cl 14.16.

6.14.4 3,7-Diamino-2H,4H-1,4-benzothiazinium-dichlorid (233)

Es werden 0.30 g (1.4 mmol) **230**, 0.72 g (11.4 mmol) HCOONH_4 und 0.56 g (8.6 mmol) Zn-Pulver in 50 mL EtOH 30 min zum Sieden erhitzt, wobei eine Entfärbung (von gelb zu farblos) der Lösung eintritt. Es wird zweimal heiß abgesaugt und der Filtrerrückstand mit viel EtOH gewaschen. Auf eine Aufarbeitung des Filtrerrückstandes wurde verzichtet. Das Filtrat wird auf ein Volumen von ca. 25 mL im Vakuum eingengt, mit 5 mL konz. HCl (37 %iger Lösung) versetzt und erneut 20 min zum Sieden erhitzt, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird er abfiltriert, mit EtOH gewaschen und im Hochvakuum getrocknet: 106 mg (0.42 mmol, 30 %) **233**, weißer Feststoff vom Schmp. $> 270^\circ\text{C}$ (Zers.).



233

^1H NMR (400.1 MHz, $\{[\text{D}_6]\text{DMSO} + 40\% \text{D}_2\text{O}\}$): $\delta = 3.88$ (s, 2H, 2-H), 7.12 (dd, $^3J_{6,5} = 8.6$ Hz, $^4J_{6,8} = 2.4$ Hz, 1H, 6-H) 7.25* (d, $^4J_{8,6} = 2.4$ Hz, 1H, 8-H), 7.26* (d, $^3J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1H, 5-H).

* Die Signale für 5-H und 8-H überlagern sich.

^{13}C NMR (100.6 MHz, $\{[\text{D}_6]\text{DMSO} + 40\% \text{D}_2\text{O}\}$): $\delta = 25.9$ (t, C-2), 120.9 (d), 121.1 (d), 121.3 (d), 123.6 (s), 131.7 (s), 133.0(s), 159.5 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 179 (100) $[\text{M}^+]$, 164 (37), 163 (20), 151 (58) $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{CN}]$, 146 (18), 139 (86) $[\text{M}^+ - \text{NH} = \text{C} = \text{CH}]$, 138 (15), 111 (20), 105 (16), 42 (25) $[\text{NH} = \text{C} = \text{NH}]$.

FTIR (KBr): $\tilde{\nu} = 3225 \text{ cm}^{-1}$, 3141, 3134 (m, (N-H)-Valenzschw.), 2975 (s, scharf), 2913 (s), 2681, 2648, 2606, 2590, 2548 (m, auch $(^+\text{N-H})$ -Valenzschw.), 1678 (s, C=N), 1650 (m), 1639 (m), 1493 (s), 841 (m, zwei benachb. aromat. C-H).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 214 nm (20000), 274 (10300), 322 (breit, 7600) [EtOH].

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$ (252.17): ber. C 38.11, H 4.39, N 16.66, S 12.72, Cl 28.12; gef. C 37.99, H 4.53, N 16.46, S 12.09, Cl 27.70.

6.15 Versuche zur Strukturbestimmung der bei den Haarfärbetests gebildeten Chromophore

6.15.1 Versuch zur Bestätigung der Bildung von $\Delta^{2,2'}$ -Bis(2*H*-1,4-benzothiazin)-Derivaten (trichochromartigen Pigmenten) aus *S*-Acetalen (93–101) im sauren Milieu unter Einwirkung von Luftsauerstoff

Eine Lösung von 0.35 g (1.44 mmol) *S*-Acetal **97** in 25 mL MeOH wird unter Rühren mit 5 mL 37 %iger HCl versetzt, wobei die Lösung rasch weichselrot wird. Es wird 16 h bei Raumtemp. unter Zufuhr von Luftsauerstoff gerührt, wobei ein violettgefärbter Niederschlag entsteht. Zur Aufarbeitung gibt man tropfenweise verdünnte NH₃-Lösung bis zur Einstellung eines nahezu neutralen pH-Werts zu, wobei der o. a. Niederschlag rotbraun wird. Nach Abfiltrieren wird der Niederschlag mehrfach mit H₂O gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Mittels GC/MS-Analyse wurden im erhaltenen Feststoffgemisch Verbindungen der Molekülmassen 153, 304, 330 und 356 detektiert, denen auf Basis ihrer Massenspektren (Fragmentierungsmuster) folgende Strukturen zugeordnet wurden:

RT: 9.16 min; Anteil: ca. 20 %

6-Fluorobenzothiazol (**80**)

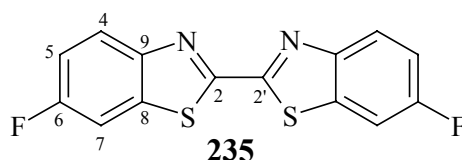
MS (GC/MS): m/z (%) = 153 (100) [M^+], 133 (11), 126 (38), 109 (10).

Das o. a. Massenspektrum ist identisch mit demjenigen des synthetisierten 6-Fluorobenzothiazols (**80**), s. Versuch 6.3.2.4.

C₇H₄FNS (153.18)

RT: 23.00 min; Anteil: ca. 25 %

Mögliche Verbindung: **6,6'-Difluoro-2,2'-bibenzothiazolyl (235)**



MS (GC/MS): m/z (%) = 304 (100) [M^+], 278 (10) [$M^+ - C_2H_2$], 178 (2), 152 (10) [$M^+ - C_7H_3FNS$], 126 (15) [$M^+ - C_7H_3FNS, -CN$].

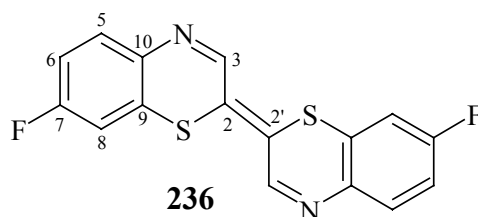
C₁₄H₆F₂N₂S₂ (304.34)

Das Fragmentierungsmuster stimmt überwiegend mit dem von 2,2'-Bibenzothiazolyl überein.^[108]

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (100) [M^+], 134 (11) [$M^+ - C_7H_4NS$].

RT: 27.14 min; Anteil: ca. 23 %

$\Delta^{2,2'}$ -Bis(7-fluoro-2*H*-1,4-benzothiazin) (236)



MS (GC/MS): m/z (%) = 330 (100) [M^+], 329 (60), 311 (2) [$M^+ - F$], 297 (17) [$M^+ - HS$], 285 (11), 266 (8), 177 (12), 165 (13) [$M^+/2$], 138 (11), 94 (10).

Das Fragmentierungsmuster stimmt sehr gut mit dem von $\Delta^{2,2'}$ -Bis(2*H*-1,4-benzothiazin) (**46a**) überein.^[31]

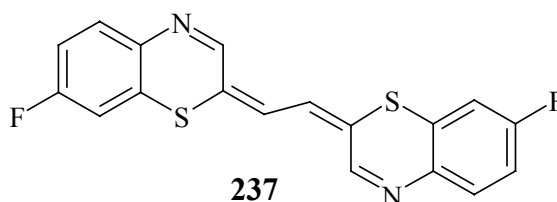
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (100) [M^+], 261 (17) [$M^+ - HS$], 249 (8), 230 (5), 159 (10), 147 (13) [$M^+/2$], 120 (8).

Zudem steht die zugeordnete elementare Zusammensetzung im Einklang mit den erhaltenen Intensitätsverhältnissen der Isotopenpeaks: [M^+] (100 %), [$M^+ + 1$] (23.7 %), [$M^+ + 2$] (11.2 %), [$M^+ + 3$] (1.5 %), [$M^+ + 4$] (0.4 %).

C₁₆H₈F₂N₂S₂ (330.38)

RT: 29.24 min; Anteil: ca. 9 %

1,2-Bis(7-fluoro-2*H*-1,4-benzothiazin-2-ylidin)-ethan (237)



MS (GC/MS): m/z (%) = 356 (30) [M^+], 323 (100) [$M^+ - HS$], 310 (8), 291 (8), 203 (5) [$M^+ - C_7H_4NSF$], 178 (5) [$M^+/2$], 126 (3).

C₁₈H₁₀F₂N₂S₂ (356.42)

Das Fragmentierungsmuster stimmt überwiegend mit dem von 1,2-Bis(2*H*-1,4-benzothiazin-2-ylidin)-ethan überein:^[30]

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 320 (100) [M^+], 319 (24), 185 (30) [$M^+ - C_7H_5NS$], 160 (18) [$M^+/2$].

Allgemeine Bemerkung: Die o. a. Anteilwerte spiegeln nur annähernd die wahren Komponentenquoten wider, da **80** und **235** auch unter den GC MS-Bedingungen entstehen können (die Tendenz der 2*H*-1,4-Benzothiazin-Derivate zur Ringverengung um ein Kohlenstoffatom ist allgemein bekannt und in deren Massenspektren zu erkennen; s. S. 148, 164).

6.15.2 Versuch zur Bestätigung von Amidin 168 als Direktzieher

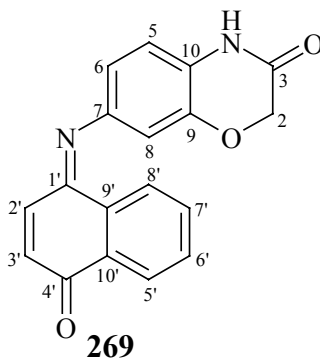
Man suspendiert 0.20 g (1.04 mmol) **168** in einem Lösungsmittelgemisch aus 8 mL EtOH und 30 mL H₂O und versetzt die Suspension mit 2 mL 25 %iger NH₃-Lösung. Der Ansatz wird auf 50 °C erhitzt. Dann gibt man 2 mL 50 %iges H₂O₂ zu und rührt bei der gleichen Temperatur. Nach 2 h findet laut DC-Analyse keine Reaktion statt. Nach Erkalten auf Raumtemp. wird das Gemisch vorsichtig mit MnO₂ versetzt, mit EA extrahiert und die abgetrennte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhält man 0.18 g eines gelborangefarbenen Feststoffs, worin gemäß dem ¹H NMR-Spektrum **168** die Hauptkomponente ist.

6.15.3 7-[(4-Oxonaphthalin-1-yliden)-amino]-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-on (**269**)

Eine Suspension aus 0.15 g (0.9 mmol) 1,4-Benzoxazin-3-on **153** und 0.13 g (0.9 mmol) 1-Naphthol (**23**) in 7 mL EtOH und 30 mL H₂O wird mit 2 mL 25 %iger NH₃-Lösung versetzt. Der Ansatz wird auf 50 °C erhitzt. Nach Zugabe von 600 mg K₂S₂O₈ wird 1 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Laut DC-Analyse enthält das Reaktionsgemisch noch viel nicht umgesetztes **153**. Es werden noch weitere 0.10 g (0.7 mmol) **23** und 300 mg K₂S₂O₈ hinzugefügt und noch 1 h bei 50 °C gerührt. Trotz unvollständigem Umsatz wird der Ansatz aufgearbeitet. Es wird mit ges. NaCl-Lösung versetzt, mit EA extrahiert und die abgetrennte organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet. Der abdestillierte Rückstand wird durch FC [100 g SiO₂, *n*-Hexan : EA = 3 : 5 + 1 % Et₃N (v/v)] gereinigt. Nach Trocknen im Hochvakuum (der isolierte Feststoff enthält noch Mengen EA) erhält man 0.11 g (0.36 mmol, 40 %) eines dunkelroten Pulvers vom Schmp. 199–200 °C.

- Zur Bestätigung, dass es sich bei dem im Haar gebildeten roten Chromophor um **269** handelt, wurden die rotgefärbten Haarsträhnen einer Heißextraktion mit EtOH unterworfen. Die

Hauptkomponente der erhaltenen Lösung ist basierend auf DC-Analyse (die Menge der mittels Heißextraktion isolierten Probe war nicht ausreichend, um spektroskopische Analysen durchzuführen) identisch mit **269**.



¹H NMR (400.1 MHz, [D₆]DMSO): δ = 4.63 (s, 2 H, 2-H), 6.62 (dd, $^3J_{6,5}$ = 8.2 Hz, $^4J_{6,8}$ = 2.2 Hz, 1 H, 6-H), 6.68 (d, $^3J_{8,6}$ = 2.2 Hz, 1 H, 8-H), 6.79 (d, $^3J_{2',3'}$ = 10.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.98 (d, $^3J_{5,6}$ = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.33 (d, $^3J_{3',2'}$ = 10.5 Hz, 1 H, 3'-H), 7.78* (td, 1 H, 7'-H), 7.84* (td, 1 H, 6'-H), 8.05 (dd, $^3J_{5',6'}$ = 7.8 Hz, $^4J_{5',7'}$ = 1.4 Hz, 1 H, 5'-H), 8.37 (dd, $^3J_{8',7'}$ = 8.0 Hz, $^4J_{8',6'}$ = 1.2 Hz, 1 H, 8'-H), 10.84 (s, breit, 1 H, NH).

* Die Signale für 6'-H und 7'-H können auch umgekehrt sein.

¹³C NMR (100.6 MHz, [D₆]DMSO): δ = 66.7 (t, 4.63^{CHC}, C-2), 109.3 (d, 6.68^{CHC}, C-8), 115.2 (d, 6.62^{CHC}, C-6), 116.1 (d, 6.98^{CHC}, C-5), 124.88 (d, 8.37^{CHC}, C-8'), 124.9 (s, C-10), 125.5 (d, 8.05^{CHC}, C-5'), 130.5 (d, 7.33^{CHC}, C-3'), 130.8 (s, C-9'), 131.5* (d, C-7'), 133.3* (C-6'), 133.6 (d, 6.79^{CHC}, C-2'), 134.3 (s, C-10'), 143.7 (s, 4.63^{COL}, 6.68^{COL}, C-9), 144.7 (s, C-7), 154.5 (s, 8.37^{COL}, C-1'), 164.5 (s, 4.63^{COL}, C-3), 184.8 (s, 8.05^{COL}, C-4').

* Die Signale für C-6' und C-7' können auch umgekehrt sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 304 (100)[M⁺], 276 (10) [M⁺-CO (Chinon)], 275 (18) [M⁺-HCO (Lactam)], 247 (15) [M⁺-HCO, -H₂CN], 233 (18), 205 (14), 43 (30) [NH=C=O⁺].

FTIR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3177 cm⁻¹ (w (N-H)-Valenzschw.), 3113, 3095, 3049, 3041 (w, C-H, aromat.), 1694 (vs, C=O, Chinon), 1661 (vs, C=O, Lactam), 1617 (m), 1596 (s), 1509 (s), 1332 (m), 1302 (m), 857 (m), 843 (m), 823 (m), 762 (m, vier benachb. aromat. C-H).

UV/Vis: λ_{max} (ϵ_{max}) = 210 (sh, 37000), 268 (23900), 320 (sh, 8000), 346 (sh, 5300), 372 (sh, 1900), 482 (breit, 5400) [MeCN].

C₁₈H₁₂N₂O₃ (304.30): ber. C 71.05, H 3.97, N 9.21; gef. C 70.43, H 4.15, N 8.79.

6.16 Beschreibung der Haarfärbeexperimente

Allgemeine Bemerkungen:

Die bei den Haarfärbeexperimenten verwendeten Lösungsmittelgemische wurden wie folglich abgekürzt:

- 1) H₂O/EtOH-Lösungsmittelgemisch (10–30 % EtOH, v/v): **LG 1**;
- 2) H₂O/2-Propanol-Lösungsmittelgemisch (10–30 % 2-Propanol, v/v): **LG 2**;
- 3) Benzylalkohol (7 mL), EtOH (2 mL), 25 %ige NH₃-Lösung (6 mL), NH₄Cl (0.5 g) und H₂O bis 100 mL: **LG 3**.

6.16.1 Allgemeine Haarfärbemethode beim Konzept der trichochromartigen Pigmente

Zu 10–100 mg *S*-Acetal (**93–101**) bzw. *O*-Acetal (**125–132**) in einem Schraubkappenröhrchen wird 10 mL **LG 1** gegeben und kräftig geschüttelt. Dann wird die anzufärbende Haarsträhne (Ziegenhaare, Fa. Beaulax Co., Ltd., naturweiß) eingetaucht. Durch Zugabe von 25 %iger NH₃-Lösung wird der gewünschte pH-Wert von ca. 10 eingestellt. Das geschlossene Röhrchen wird erneut kräftig geschüttelt und 15 min bei 50 °C (Wasserbad) gelagert. Für einen Teil der Färbeversuche wurde anstelle von **LG 1** 12 mL **LG 3** verwendet (pH ca. 10). In diesem Fall ist die Zugabe von NH₃-Lösung nicht mehr erforderlich; der Rest der Schritte erfolgt wie oben beschrieben. Dann gibt man 2–3 Tropfen konz. HCl bis zur Einstellung eines pH-Werts von 2–3 hinzu; zwischendurch wird kräftig geschüttelt. Das Röhrchen wird dann für 5–25 min erneut bei 50 °C (Wasserbad) *unter Zufuhr von Luftsauerstoff* (ohne Deckel) gestellt. Anschließend wird die Haarsträhne zuerst mit Shampoo und dann mit lauwarmem Wasser gründlich ausgewaschen und trocken geföhnt. Zur Bewertung der erzielten Farbnuancen wurden die L*, a*, b*-Werte gemessen.

6.16.2 Allgemeine Haarfärbemethode beim Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer;

Verhalten der Vorläufer als Direktzieher

i) Ohne Oxidationsmittel:

0.05–0.1 mmol Vorläufer (**147, 148, 157, 158, 165, 168, 177–182, 191, 192, 215, 219, 222, 229, 232**) werden in einem Schraubkappenröhrchen in 10–12 mL **LG 1** oder **LG 2** unter kräftigem Schütteln gelöst. Dann wird die anzufärbende Haarsträhne eingetaucht und 25 %ige NH₃-Lösung (pH ca. 10) zugegeben. Das geschlossene Röhrchen wird erneut kräftig geschüttelt und 20–25 min bei 50 °C (Wasserbad) gelagert. Im Fall der schwer löslichen

Vertreter wurde **LG 3** (12 mL, pH ca. 10) verwendet, wobei die Zugabe von NH_3 -Lösung nicht mehr erforderlich ist; der Rest der Schritte erfolgt wie oben beschrieben. Anschließend wird die Haarsträhne zuerst mit Shampoo und dann mit lauwarmem Wasser gründlich ausgewaschen und trocken geföhnt. Zur Bewertung der erzielten Farbnuancen wurden die L^*, a^*, b^* -Werte gemessen.

ii) In Gegenwart von Oxidationsmittel:

Die anzufärbende Haarsträhne wird in ein Schraubkappenröhrchen mit einer Lösung von 0.05–0.1 mmol Vorläufer (s. o.) in 10–12 mL **LG 1** oder **LG 2**, eingetaucht. Es wird 25 %ige NH_3 -Lösung (2–3 Tröpfchen) zur Einstellung eines pH-Werts von ca. 10 hinzugefügt. Das geschlossene Röhrchen wird kräftig geschüttelt und 15 min bei 50 °C (Wasserbad) gelagert. Dann werden 2–3 Tropfen 35– oder 50 %iges H_2O_2 oder 300 mg $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ zugegeben und das Röhrchen für weitere 10 min bei 50 °C in ein Wasserbad gestellt.

Bei Verwendung von **LG 3** (12 mL, pH ca. 10) wird die Lösung des Vorläufers (s. o.), in der die anzufärbende Haarsträhne eingetaucht ist, mit 2–3 Tropfen 35–50 %igem H_2O_2 versetzt und 20–25 min bei 50 °C (Wasserbad) gelagert. Die gefärbte Haarsträhne wird zuerst mit Shampoo und dann mit lauwarmem Wasser gründlich ausgewaschen und trocken geföhnt. Zur Bewertung der erzielten Farbnuancen wurden die L^*, a^*, b^* -Werte gemessen.

**6.16.3 Allgemeine Haarfärbemethode beim Konzept der phäomelaninartigen Vorläufer;
Verhalten der Vorläufer als "Entwickler"**

0.1 mmol Chromophorvorstufe (**147–152**, **154**, **155**, **157–160**, **162**, **165–170**, **176–182**, **191**, **192**, **196**, **206–209**, **215**, **219**, **222**, **229**, **232**) und 0.1 mmol Kuppler (**23–25**, **247**) werden in einem Schraubkappenröhrchen in 10–12 mL **LG 1** oder **LG 2** unter Schütteln gelöst. Dann wird die anzufärbende Haarsträhne eingetaucht und 25 %ige NH_3 -Lösung (2–3 Tröpfchen) zur Einstellung eines pH-Werts von ca. 10 zugegeben. Das geschlossene Röhrchen wird kräftig geschüttelt und für 15 min bei 50 °C (Wasserbad) gelagert. Dann wird 600 mg festes $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ hinzugefügt, das Röhrchen erneut kräftig geschüttelt und für noch weitere 10–15 min bei 50 °C gelagert. Bei Verwendung von **LG 3** (12 mL; pH ca. 10) entfällt die Zugabe von NH_3 -Lösung; der Rest der Schritte erfolgt wie oben beschrieben. Als alternatives Oxidationsmittel wurde 50 %iges H_2O_2 verwendet. Die gefärbte Haarsträhne wird anschließend mit Shampoo und lauwarmem Wasser gründlich ausgewaschen und trocken geföhnt. Zur Bewertung der erzielten Farbnuancen wurden die L^*, a^*, b^* -Werte gemessen.

6.16.4 Allgemeine Haarfärbemethode im Rahmen des *p*-PD-Konzeptes

0.1–0.2 mmol Entwickler (**153**, **161**, **172a,b**, **221**, **223**, **233**) und 1 Äquivalent Kuppler (**23–25**, **247**) werden in einem Schraubkappenröhrchen in 10–12 mL **LG 1** oder **LG 2** unter Schütteln gelöst. Nach Eintauchen der auszufärbenden Haarsträhne wird 25 %ige NH_3 -Lösung (2–3 Tropfen) zur Einstellung eines pH-Werts von ca. 10 zugegeben. Das geschlossene Röhrchen wird kräftig geschüttelt und 15 min bei 50 °C (Wasserbad) gelagert. Dann wird 600 mg festes $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ hinzugefügt, das Röhrchen erneut kräftig geschüttelt und noch weitere 10 min bei 50 °C gelagert.

Bei Verwendung von **LG 3** (12 mL; pH ca. 10) entfällt die Zugabe von NH_3 -Lösung; der Rest der Schritte erfolgt wie oben beschrieben.

Im Fall von **153** wurde auch das Oxidationssystem 50 %iges $\text{H}_2\text{O}_2/\text{KI}$ verwendet. Nach seiner Zugabe wird das Röhrchen 15 min bei 50 °C gelagert.

Für die Entwickler **184–186** (0.1–0.2 mmol) wurde anstelle von $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ausschließlich 50 %iges H_2O_2 als Oxidationsmittel eingesetzt. Die Durchführung der entsprechenden Haarfärbeexperimente erfolgt jedoch wie oben beschrieben.

7 Anhang

7.1 Röntgenstrukturdaten

7.1.1 2-(2,2-Diethoxy-ethoxy)-4-nitroanilin (125)

(s. auch Abb. 30, S. 57)

Kristallsystem	Orthorhombic
Raumgruppe	Fdd2
Zelldimensionen	a = 4705.6(4) pm $\alpha = 90^\circ$ b = 746.34(6) pm $\beta = 90^\circ$ c = 1582.43(14) pm $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	5.5575(8) nm ³
Formeleinheit pro Zelle Z	16

Tabelle A1: Bindungslängen in pm

C(1)-N(1)	135.3(2)	C(11)-C(12)	151.9(2)
C(1)-C(6)	139.6(2)	C(12)-O(4)	140.7(2)
C(1)-C(2)	141.9(2)	C(12)-O(5)	140.7(2)
C(2)-O(3)	137.0(2)	C(13)-O(4)	143.8(2)
C(2)-C(3)	137.2(2)	C(13)-C(14)	150.3(3)
C(3)-C(4)	139.6(2)	C(15)-O(5)	143.1(2)
C(4)-C(5)	138.6(2)	C(15)-C(16)	149.0(3)
C(4)-N(2)	143.6(2)	N(2)-O(2)	123.4(2)
C(5)-C(6)	138.2(3)	N(2)-O(1)	123.6(2)
C(11)-O(3)	142.9(2)		

Tabelle A2: Bindungswinkel in [°]

N(1)-C(1)-C(6)	122.34(17)	O(3)-C(11)-C(12)	107.39(14)
N(1)-C(1)-C(2)	118.79(15)	O(4)-C(12)-O(5)	112.69(13)
C(6)-C(1)-C(2)	118.86(16)	O(4)-C(12)-C(11)	113.80(14)
O(3)-C(2)-C(3)	125.44(15)	O(5)-C(12)-C(11)	103.89(13)
O(3)-C(2)-C(1)	113.66(14)	O(4)-C(13)-C(14)	107.38(16)
C(3)-C(2)-C(1)	120.89(14)	O(5)-C(15)-C(16)	108.66(17)
C(2)-C(3)-C(4)	118.52(15)	O(2)-N(2)-O(1)	122.36(18)
C(5)-C(4)-C(3)	121.97(16)	O(2)-N(2)-C(4)	118.58(18)
C(5)-C(4)-N(2)	119.45(16)	O(1)-N(2)-C(4)	119.06(16)

C(3)-C(4)-N(2)	118.57(16)	C(2)-O(3)-C(11)	116.63(13)
C(6)-C(5)-C(4)	119.14(15)	C(12)-O(4)-C(13)	115.48(13)
C(5)-C(6)-C(1)	120.60(17)	C(12)-O(5)-C(15)	114.06(14)

Symmetrietransformationen für die äquivalenten Atome:

#1 $-x+1, -y+3/2, z-1/2$

#2 $-x+5/4, y+1/4, z+1/4$

#3 $-x+5/4, y-1/4, z-1/4$

7.1.2 7-Nitro-3-(4-nitroanilino)-2H-1,4-benzoxazin (179)

(s. auch Abb. 55, S. 108)

Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Zelldimensionen	a = 1820.5(2) pm	$\alpha = 90^\circ$
	b = 1185.27(12) pm	$\beta = 101.776(4)^\circ$
	c = 800.07(8) pm	$\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1.6900(3) nm ³	
Formeleinheit pro Zelle Z	4	

Tabelle A3: Bindungslängen in pm

O(1)-C(9)	137.06(13)	C(5)-C(10)	139.45(15)
O(1)-C(2)	143.13(13)	C(6)-C(7)	138.47(16)
O(2)-N(2)	122.33(14)	C(7)-C(8)	138.77(16)
O(3)-N(2)	122.56(15)	C(8)-C(9)	137.86(15)
O(4)-N(3)	122.91(13)	C(9)-C(10)	140.41(15)
O(5)-N(3)	122.78(13)	C(1')-C(2')	139.77(15)
N(1)-C(3)	136.25(13)	C(1')-C(6')	140.26(15)
N(1)-C(1')	139.76(13)	C(2')-C(3')	138.52(15)
N(2)-C(7)	145.90(15)	C(3')-C(4')	138.17(15)
N(3)-C(4')	145.82(14)	C(4')-C(5')	138.71(16)
N(4)-C(3)	129.40(14)	C(5')-C(6')	137.82(16)
N(4)-C(10)	140.06(14)	C(97)-C(98)	149.51(16)
C(2)-C(3)	150.95(15)	C(98)-O(99)	121.75(14)
C(5)-C(6)	138.27(16)	C(98)-C(99)	149.09(17)

Tabelle A4: Bindungswinkel in [°]

C(9)-O(1)-C(2)	112.68(8)	O(1)-C(9)-C(8)	118.46(9)
C(3)-N(1)-C(1')	130.05(9)	O(1)-C(9)-C(10)	119.66(9)
O(2)-N(2)-O(3)	122.72(11)	C(8)-C(9)-C(10)	121.80(10)
O(2)-N(2)-C(7)	118.74(10)	C(5)-C(10)-N(4)	119.81(10)
O(3)-N(2)-C(7)	118.55(10)	C(5)-C(10)-C(9)	118.40(10)
O(5)-N(3)-O(4)	123.24(10)	N(4)-C(10)-C(9)	121.70(9)
O(5)-N(3)-C(4')	118.64(10)	N(1)-C(1')-C(2')	123.43(10)
O(4)-N(3)-C(4')	118.12(9)	N(1)-C(1')-C(6')	116.83(9)
C(3)-N(4)-C(10)	115.36(9)	C(2')-C(1')-C(6')	119.73(10)
O(1)-C(2)-C(3)	110.53(9)	C(3')-C(2')-C(1')	119.52(10)
N(4)-C(3)-N(1)	123.62(10)	C(4')-C(3')-C(2')	119.61(10)
N(4)-C(3)-C(2)	122.41(10)	C(3')-C(4')-C(5')	121.92(10)
N(1)-C(3)-C(2)	113.94(9)	C(3')-C(4')-N(3)	118.70(10)
C(6)-C(5)-C(10)	121.04(10)	C(5')-C(4')-N(3)	119.38(10)
C(5)-C(6)-C(7)	118.39(11)	C(6')-C(5')-C(4')	118.52(10)
C(6)-C(7)-C(8)	122.81(10)	C(5')-C(6')-C(1')	120.70(10)
C(6)-C(7)-N(2)	118.99(10)	O(99)-C(98)-C(99)	121.31(11)
C(8)-C(7)-N(2)	118.19(10)	O(99)-C(98)-C(97)	121.49(11)
C(9)-C(8)-C(7)	117.52(10)	C(99)-C(98)-C(97)	117.20(10)

Symmetrietransformationen für die äquivalenten Atome :

#1 -x+1,-y,-z+1

#2 -x,y-1/2,-z-1/2

7.1.3 7-Methoxy-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin (205)

(s. auch Abb. 70, S. 137)

Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Zelldimensionen	a = 772.18(11) pm	α = 90°
	b = 555.10(6) pm	β = 93.477(4)°
	c = 2709.7(3) pm	γ = 90°
Zellvolumen	1.1594(2) nm ³	
Formeleinheit pro Zelle Z	4	

Tabelle A5: Bindungslängen in pm

O(1)-C(9)	136.48(11)	C(7)-C(8)	139.37(13)
O(1)-C(2)	142.70(12)	C(8)-C(9)	139.28(12)
C(2)-C(3)	150.58(14)	C(9)-C(10)	139.88(13)
C(3)-N(4)	128.78(12)	O(11)-C(12)	142.85(13)
C(3)-C(1')	147.95(12)	C(1')-C(6')	140.01(13)
N(4)-C(10)	140.79(12)	C(1')-C(2')	140.34(13)
C(5)-C(6)	138.41(13)	C(2')-C(3')	138.86(13)
C(5)-C(10)	139.58(13)	C(3')-C(4')	139.51(15)
C(6)-C(7)	140.04(13)	C(4')-C(5')	138.73(15)
C(7)-O(11)	137.19(11)	C(5')-C(6')	139.26(13)

Tabelle A6: Bindungswinkel in [°]

C(9)-O(1)-C(2)	115.61(8)	C(8)-C(9)-C(10)	121.91(8)
O(1)-C(2)-C(3)	114.06(8)	C(5)-C(10)-C(9)	118.28(8)
N(4)-C(3)-C(1')	119.22(8)	C(5)-C(10)-N(4)	119.72(8)
N(4)-C(3)-C(2)	121.84(8)	C(9)-C(10)-N(4)	121.88(8)
C(1')-C(3)-C(2)	118.77(8)	C(7)-O(11)-C(12)	117.30(8)
C(3)-N(4)-C(10)	117.39(8)	C(6')-C(1')-C(2')	118.59(9)
C(6)-C(5)-C(10)	121.07(9)	C(6')-C(1')-C(3)	121.80(9)
C(5)-C(6)-C(7)	119.51(9)	C(2')-C(1')-C(3)	119.58(8)
O(11)-C(7)-C(8)	124.01(9)	C(3')-C(2')-C(1')	120.56(9)
O(11)-C(7)-C(6)	115.14(8)	C(2')-C(3')-C(4')	120.33(9)
C(8)-C(7)-C(6)	120.84(8)	C(5')-C(4')-C(3')	119.54(9)
C(9)-C(8)-C(7)	118.36(9)	C(4')-C(5')-C(6')	120.39(9)
O(1)-C(9)-C(8)	117.79(8)	C(5')-C(6')-C(1')	120.58(9)
O(1)-C(9)-C(10)	120.17(8)		

7.2 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
BAD	Bromacetaldehyddiethylacetal
(BOC) ₂ O	Di-tert.-butyldicarbonat
CAD	Chloracetaldehyddiethylacetal (Chloracetal)
DDQ	5,6-Dichlor-2,3-dicyan- <i>p</i> -benzochinon
EA	Essigsäureethylester (Ethylacetat)
Et	Ethyl
LM	Lösungsmittel
Me	Methyl
RT	Retentionszeit
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAHS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TFE	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

8 Literaturverzeichnis

- [1] Th. Clausen, S. Stachorski, *Spektr. d. Wissenschaft – Spezial: Farben* **2000**, 4, 62–65.
- [2] W. Groß, Dissertation, Universität Düsseldorf, **2000**, 1 f.
- [3] a) J. F. Corbett, *The Century of Hair Color in Global Cosmetic Industry*, Duluth, Minn. *Advanstar Communications* September **2001**, 22–29; b) Dr. F. Golinski, Fa. KPSS GmbH, inneres Referat.
- [4] a) Ch. Zwiak, *The Science of Hair Care*, M. Dekker, New York, Basel, Hong Kong **1986**, 235–261; b) *ibid* 5–11; c) *ibid* 268–271.
- [5] J. F. Corbett, *Dyes Pigm.* **1999**, 41, 127–136.
- [6] K. D. Liebscher, J. Spengler, *Hair Preparations, Toxicology and Legal Aspects* in W. Gerhartz, B. Elvers, M. Ravenscroft, J. F. Rounsaville, G. Schulz (Hrsg.), *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 5. Aufl., Vol. A12, VCH, Weinheim **1990**, 593–597.
- [7] a) J. F. Corbett, *Hair Colorants: Chemistry and Toxicology*, Micelle Press Weymouth, Dorset, England **1998**, 2–46; b) J. Falbe, M. Regitz, *Römpp Chemie Lexikon*, 9. Aufl., Band 5, Georg Thieme, Stuttgart, New York **1992**, 4117–4118; c) H. Ippen, *Dermatosen Beruf Umwelt* **1987**, 35, 157–161; d) *ibid* Band 3, **1990**, 2195–2196.
- [8] Zeitschrift: *Öko Test* **2000**, 11, 50–57.
- [9] a) W. Umbach, *Kosmetik-Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel*, Georg Thieme, Stuttgart, New York **1988**, 27–34; b) *ibid* 280–292.
- [10] H. Zahn, *Chem. Unserer Zeit* **1989**, 23, 141–150.
- [11] Wella, *Verbraucherberatung, Basiswissen, Haar*, Internet-Ausgabe.
- [12] a) M. Feughelman, *Morphology and Properties of Hair* in D. H. Johnson (Hrsg.), *Hair and Hair Care*, M. Dekker, New York, Basel, Hong Kong **1997**, 3–8; b) K. C. Brown, *Hair Coloring*, *ibid* 191–213.
- [13] a) G. Prota, *Melanins and Melanogenesis*, Academic Press, San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto **1992**, 1–9; b) *ibid* 63–69; c) *ibid* 135–173.
- [14] R. H. Thomson, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 355–386; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 305–312.
- [15] Dr. H. Möhring, Fa. KPSS GmbH, pers. Mitteilung, Juni **2003**.
- [16] Dr. H. Möhring, Fa. KPSS GmbH, pers. Mitteilung, Juni **2002**.
- [17] Dr. F. Golinski, Fa. KPSS GmbH, *Übersicht: Entwickler und Kuppler*, inneres Referat.

- [18] Pressemitteilung: *Wie wirkt die sanfte Revolution*, Schwarzkopf® & Henkel Cosmetics, Düsseldorf **1988**.
- [19] R. Barbieru, *Diplomarbeit*, TU Braunschweig/"Al. I. Cuza"-Universität, Iasi **2000**.
- [20] G. Prota, "*Cysteine and Glutathione in Mammalian Pigmentation*" in D. Cavallini, G. E. Gaull, V. Zappia (Hrsg.), *Natural Sulfur Compounds*, Plenum Press, New York, London **1980**, 391–397.
- [21] a) A. Napolitano, C. Constantini, O. Crescenzi, G. Prota, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6365–6368; b) P. Di Donato, A. Napolitano, *Pigment Cell. Res.* **2003**, 16, 532–539.
- [22] F. Chioccaro, E. Novellino, G. Prota, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 50–51.
- [23] C. Constantini, O. Crescenzi, G. Prota, A. Palumbo, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6831–6838.
- [24] A. Napolitano, S. Memoli, O. Crescenzi, G. Prota, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 598–604.
- [25] a) US Patent 5,374,288, Clairol Inc.; b) US Patent 5,435,810, Clairol Inc.; c) EP 0661040, Bristol-Myers Company.
- [26] G. Prota, S. Crescenzi, G. Misuraca, R. A. Nicolaus, *Experientia* **1970**, 26, 1058–1059.
- [27] F. Duro, P. Condorelli, G. Rosisvalle, *Ann. Chim. (Rome)* **1973**, 63, 45–54.
- [28] a) M. Sainsbury, *Benzothiazines* in S. Coffey (Hrsg.), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Second Edition, Vol. IV - Heterocyclic Compounds - Part H, Elsevier Scientific Publishing Company Amsterdam, Oxford, New York **1978**, 509 ff und die dort zitierten Literaturreferenzen; b) M. Sainsbury, *Benzoxazines*, *ibid* 462 ff.
- [29] C. Brown, R. M. Davidson, *1,4- and Dihydro-1,4-benzothiazines* in A. R. Katritzky (Hrsg.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Acad. Press New York **1985**, Vol. 38, 135–170.
- [30] F. Chioccaro, G. Prota, R. H. Thomson, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1407–1409.
- [31] G. Prota, E. Ponsiglione, R. Ruggiero, *Tetrahedron* **1974**, 30, 2781–2784.
- [32] a) B. L. Kaul, *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 2664–2678; b) B. L. Kaul, *Thiazines, Oxazines and Other Novel High-Performance Pigments* in H. M. Smith (Hrsg.), *High Performance Pigments*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2002**, 320 f.
- [33] F. Chioccaro, G. Prota, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 10, 811–814.
- [34] F. Chioccaro, E. Novellino, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1021–1023.
- [35] F. Chioccaro, E. Novellino, G. Prota, *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 775–776.
- [36] a) F. Chioccaro, E. Novellino, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 1741–1743; b) E. Novellino, L. Mayol, F. Chioccaro, A. Bavoso, A. Santini, C. Pedone, *Heterocycles* **1989**, 29, 1669–1673.

-
- [37] D. Sica, C. Santacroce, G. Prota, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 1143–1147.
- [38] N. E. MacKenzie, R. H. Thomson, C. W. Greenhalgh, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1980**, 2923–2932.
- [39] F. Chioccare, E. Ponsiglione, G. Prota, R. H. Thomson, *Tetrahedron* **1976**, 32, 2033–2038.
- [40] F. Giordano, L. Mazzarella, G. Prota, C. Santacroce, D. Sica, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 2610–2616.
- [41] J. L. Wardell, *Preparation of thiols* in S. Patai (Hrsg.), *The Chemistry of the Thiol Group, Part 1*, J. Wiley & Sons London, New York, Sydney, Toronto **1974**, 163–258.
- [42] M. R. Chedekel, D. E. Sharp, G. A. Jeffery, *Synth. Commun.* **1980**, 10, 167–173.
- [43] a) W. A. Boggust, W. Cocker, *J. Chem. Soc.* **1949**, 355–362; b) B. Helferich, H. Schirp, *Chem. Ber.* **1951**, 84, 469–471.
- [44] L. B. Mylari, E. R. Larson, A. T. Beyer, W. J. Zembrowski, E. C. Aldinger, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 108–122.
- [45] T. Kotani, A. Ishii, Y. Nagaki, Y. Toyomaki, H. Yago, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 297–304.
- [46] A. Tsuruoka, Y. Kaku, H. Kakinuma, I. Tsukada, M. Yanagisawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 623–630.
- [47] J. L. Wood, *Substitution and Addition Reactions of Thiocyanogen* in R. Adams (Editor-in-Chief), *Organic Reactions*, Vol. III, New York J. Wiley & Sons, Inc., London: Chapman & Hall, Limited April **1949**, 240–266.
- [48] P. Jimonet, F. Audiau, M. Barreau, J. C. Blanchard, A. Boireau, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2828–2843.
- [49] A. Burger, S. N. Sawhney, *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 270–273.
- [50] S. N. Sawhney, D. W. Boykin, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1136–1142.
- [51] M. D. Friedman, P. L. Stotter, T. H. Porter, K. Folkers, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1314–1316.
- [52] A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, C. Chassaing, V. Vvedensky, B. Forood, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1655–1658.
- [53] S. Hünig, D. Scheutzwow, H. Schlaf, H. Quast, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 765, 112–125.
- [54] J. A. Elvidge, R. G. Foster, *J. Chem. Soc.* **1964**, 981–991.
- [55] L. S. Rattet, J. H. Goldstein, *Organic Magnetic Resonance* **1969**, 1, 229–237.

- [56] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl., J. Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore **1991**, 335–338.
- [57] D. R. Shridhar, S. S. Gandhi, K. Srinivasa Rao, *Synthesis* **1982**, 986–987.
- [58] T. Neilson, H. C. S. Wood, A. G. Wylie, *J. Chem. Soc.* **1962**, 371–372.
- [59] R. L. McKee, *1,4-Benzoxazines*, in R. H. Wiley (Hrsg.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 17, Interscience Publishers, New York, London **1962**, 394 ff.
- [60] G. Newbery, M. A. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1928**, 3046–3050.
- [61] J. D. Loudon, J. Ogg., *J. Chem. Soc.* **1955**, 739–744.
- [62] J. Hill, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1964**, 3709–3713.
- [63] a) R. N. Booher, E. C. Kornfeld, E. B. Smalstig, J. A. Clemens, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 580–583; b) D. R. Shridhar, M. Jogibhukta, V. S. H. Krishnan, *Organ. Prep. Proced. Int.* **1982**, 14, 195–224; c) X. Huang, C.-C. Chan, *Synthesis* **1984**, 851–852.
- [64] W. G. Christiansen, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 460–468.
- [65] G. W. K. Cavill, D. L. Ford, *J. Chem. Soc.* **1954**, 565–568.
- [66] a) M. Kluge, H. Hartenstein, A. Hantschmann, D. Sicker, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 395–402; b) Y. Ma, Y. Zhang, *J. Chem. Research (S)* **2000**, 388–389.
- [67] N. R. Ayyangar, A. G. Lugade, P. V. Nikrad, V. K. Sharma, *Synthesis* **1981**, 640–643.
- [68] C. B. Chapleo, R. C. M. Butler, D. C. England, P. L. Myers, A. G. Roach, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1627–1630.
- [69] P. T. Gallagher, B. Iddon, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1980**, 2358–2361.
- [70] R. T. Coutts, K. W. Hindmarsh, *Organic Mass Spectrometry*, **1970**, Vol. 3, 105–118.
- [71] M. Mazharuddin, G. Thyagarajan, *Tetrahedron* **1969**, 25, 517–525 und die dort zitierten Referenzen.
- [72] a) D. G. O'Sullivan, P. W. Sadler, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2916–2920; b) D. G. O'Sullivan, P. W. Sadler, *ibid* **1956**, 2202–2207.
- [73] a) D. R. Shridhar, S. S. Gandhi, K. Srinivasa Rao, *Indian J. Chem. Sect. B* **1981**, 20, 1075–1077; b) D. R. Shridhar, M. Jogibhukta, V. S. H. Krishnan, *Indian J. Chem. Sect. B* **1982**, 21, 130–133.
- [74] D. R. Shridhar, M. Jogibhukta, V. S. H. Krishnan, P. P. Joshi, M. U. R. Naidu, *Indian J. Chem. Sect. B* **1984**, 23, 1279–1283.
- [75] D. R. Shridhar, C. V. Reddy Sastry, L. C. Vishwakarma, G. K. A. S. S. Narayan, *Organ. Prep. Proced. Int.* **1980**, 12, 203–206.

- [76] M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061–5087 und die dort zitierten Literaturreferenzen.
- [77] J. W. Scheeren, P. H. J. Ooms, R. J. F. Nivard, *Synthesis* **1973**, 149–151.
- [78] J. L. Bellamy, *Infrared Spectra of Organo Sulfur Compounds* in N. Kharasch (Hrsg.), *Organic Sulfur Compounds*, Pergamon Press Oxford, London, New York, Paris **1961**, 52 f.
- [79] J. Voss, *Thioketone* in D. Klamann (Hrsg.), *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4. Auflage, Bd. E11, Teil 1, Thieme Verlag, Stuttgart **1985**, S. 195f.
- [80] J. Fabian, H. Viola, R. Mayer, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4323–4329.
- [81] D. R. Shridhar, C. V. R. Sastry, B. Lal, *Indian J. Chem. Sect. B* **1986**, *25*, 986–988.
- [82] G. Häfelinger, *General and theoretical aspects of amidines and imidic acid derivatives* in S. Patai (Hrsg.), *The Chemistry of Amidines and Imidates*, J. Wiley & Sons, London, New York, Sydney, Toronto **1975**, 52 ff.
- [83] H. Hirano, M. Takamatsu, K. Sugiyama, T. Kurihara, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 374–378.
- [84] M. Mazharuddin, G. Thyagarajan, *Chem. Ind.* **1971**, 178–178.
- [85] J. Kebrle, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 117–131.
- [86] C. V. R. Sastry, B. Ram, M. Jogibhukta, V. S. H. Krishnan, A. N. Singh, D. R. Shridhar, *Indian J. Chem. Sect. B* **1989**, *28*, 52–55.
- [87] I. Ugi, F. Beck, U. Fetzer, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 127–135.
- [88] A. G. Orpen, F. H. Allen, O. Kennrad, D. G. Watson, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, S1–37.
- [89] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, VCH Weinheim **1988**, 287 f.
- [90] D. R. Shridhar, B. Ram, G. J. Reddy, *Indian J. Chem. Sect. B* **1986**, *25*, 883–885.
- [91] G. Sabitha, A. V. Subba Rao, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 341–354.
- [92] P. Battistoni, P. Bruni, G. Fava, *Synthesis* **1979**, 220–221.
- [93] Y. Ma, Y. Zhang, *J. Chem. Research* **2000**, 388–389.
- [94] D. R. Shridhar, C. V. R. Sastry, O. P. Bansal, P. P. Rao, *Synthesis* **1981**, 912–913 und die dort zitierten Literaturreferenzen.
- [95] A. Martani, A. Fravolini, G. Grandolini, *Ann. Chim. (Rome)* **1968**, *58*, 1226–1237.
- [96] I. Spieler, B. Prijs, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 1429–1433.
- [97] E. R. Ward, W. H. Poesche, *J. Chem. Soc.* **1961**, 2825–2828.
- [98] D. C. Gowda, B. Mahesh, S. Gowda, *Indian J. Chem. Sect. B* **2001**, *40*, 75–77.

- [99] M. Claaß, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 747–756.
- [100] M. Claaß, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, 49, 350–363.
- [101] G. Grandolini, C. Rossi, M. C. Tiralti, G. Orzalesi, M. De Regis, *Farmaco* **1985**, 40, 221–236.
- [102] D. R. Shridhar, M. Jogibhukta, P. P. Joshi, L. C. Vishwakarma, G. K. A. S. S. Narayan, *Indian J. Chem. Sect. B* **1981**, 20, 474–476.
- [103] M. Hesse, H. Meyer, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. überarbeitete Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 50.
- [104] Dr. Lange, *Grundlagen der Farbmessung*, Anwendungsbericht Nr. 10d, Internet-Ausgabe.
- [105] H. Wilsmann, *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1961**, 12, 490–500.
- [106] G. T. Walker, *Seifen, Öle, Fette, Wachse* **1967**, 93, 319–320.
- [107] M. Sakai, S. Nagase, T. Okada, N. Satoh, K. Tsujii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 2169–2177.
- [108] H. G. Raubenheimer, S. Cronje, P. J. Olivier, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 313–316.
- [109] J. S. Ro, D. S. Iyengar, U. T. Bhalerao, S. N. Rao, *Heterocycles* **1987**, 26, 1161–1164.
- [110] A. Pawlik, *Dissertation*, TU Braunschweig **1995**, 80 f und die dort zitierten Literaturreferenzen.
- [111] J. Teller, *1,4-Benzoxazines* in E. Schaumann (Hrsg.), *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), 4. Auflage, Bd. E9a, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1997**, S. 141–177.
- [112] V. Carreli, F. M. Moracci, F. Liberatore, M. Cardellini, M. G. Lucarelli, *Int. J. Sulfur Chem.* **1973**, 8(2), 267–271.
- [113] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart **1992**, 355 ff.
- [114] F. E. Johnson, C. S. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 74–77.
- [115] L. Field, P. M. Giles Jr., *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 309–313.
- [116] Y. Iskander, R. Tewfik, S. Wasif, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 424–426.
- [117] A. Einhorn, B. Pfyl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1900**, 55, 311.
- [118] Y. Hashimoto, T. Ishizaki, K. Shudo, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1837–1860.
- [119] V. Ullrich, J. Wolf, E. Amadori, H. Staudinger, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1968**, 349, 85–94.
- [120] O. Unger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, 30, 607–610.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Zuname: Roxana Gabriela Barbieru
Geburtsdatum/-ort: 5. Januar 1978 in Iasi
Nationalität: rumänisch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1984–1992: Grund- und Allgemeinschule, Iasi
1992–1996: Lyzeum, Iasi
06/1996: Abitur

Berufsausbildung:

09/1996–09/2000: Studium an der Fakultät für Chemie der “AL. I. CUZA”-Universität zu Iasi, Fachrichtung Chemie
11/1998–06/1999: Forschungen über monoquaternäre 1,10-Phenantrolin-Derivate, Abteilung Organische Chemie und Biochemie der “AL. I. CUZA”-Universität, Iasi, veröffentlicht in: *Analele Stiintifice ale Universitatii “AL. I. CUZA” Iasi, Chimie* **2001**, 9, 143–148; *ibid* 149–154
10/1999–07/2000: Studienaufenthalt an der TU Braunschweig nach Erwerb eines SOKRATES-ERASMUS-Stipendiums
Anfertigung der Diplomarbeit, Betreuer: Prof. Dr. W. Grahn[†]
05/2000: Beschäftigung als studentische Hilfskraft im Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig
09/2000: Diplomprüfung und Vorlage der Diplomarbeit an der “AL. I. CUZA”-Universität, Iasi
Thema der Diplomarbeit: "Das menschliche Haar und seine natürliche Farbe – Synthesen von Phäomelaninvorläufern"
10/2000–: Beschäftigung als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig
11/2000–: Anfertigung der Dissertationsarbeit am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig
04/2001–06/2001: Industriepraktikum auf dem Gebiet neuer Übergangsmetallkomplexe für homogenkatalytische Hydrierungen, Abteilung Forschung und Technologie Chemikalien der BASF AG Ludwigshafen